
**Prospektives multizentrisches Register zur Prävalenz,
Risikofaktoren und Outcome von febrilen
Harnwegsinfektionen nach pädiatrischer
Nierentransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Friederike Weigel

geboren am 02.02.1979 in Arnstadt

Gutachter:

- **PD Dr. med. Ulrike John, Universitätsklinikum Jena**
- **Prof. Dr. med. Lutz T. Weber, Universitätsklinikum Köln**
- **Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm, Universitätsklinikum Jena**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.10.2018

Abkürzungsverzeichnis

AR	<i>akute Rejektion</i>
CAKUT	<i>congenital anomalies of kidney and urinary tract/ kongenitale Anomalien von Nieren und Harntrakt</i>
CMV	<i>Cytomegalievirus</i>
CNI	<i>chronische Niereninsuffizienz</i>
CRP	<i>C- reaktives Protein</i>
CsA	<i>Cyclosporin A</i>
DMSA	<i>Tc-99m 2,3-Dimercaptosuccinsäure</i>
DSA	<i>Donorspezifische Antikörper</i>
EBV	<i>Ebstein- Barr- Virus</i>
fHWI	<i>febrile Harnwegsinfektion</i>
eGFR	<i>glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz</i>
GPN	<i>Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie</i>
HWI	<i>Harnwegsinfektion</i>
IS	<i>Immunsuppression</i>
MCU	<i>Mictionscysturoretrographie</i>
MMF	<i>Mycophenolat Mofetil</i>
NTx	<i>Nierentransplantation</i>
Tac	<i>Tacrolimus</i>
TNI	<i>terminale Niereninsuffizienz</i>
VUR	<i>Vesicoureteraler Reflux</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
1.1	Hintergrund und Fragestellung	7
1.2	Methodik.....	8
1.3	Ergebnisse und Diskussion.....	8
1.4	Schlussfolgerung	9
2	Einleitung	10
2.1	Nierentransplantation im Kindesalter	10
2.1.1	Einleitung	10
2.1.2	terminale Niereninsuffizienz	12
2.1.2.1	Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz	13
2.1.3	operatives Vorgehen	14
2.1.4	Immunsuppression	16
2.1.4.1	Akute Rejektion.....	18
2.1.5	Infektionen nach Nierentransplantation	20
2.2	febrile Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation.....	21
2.2.1	Definition der fHWI	22
2.2.2	Pathogenese	22
2.2.3	Erregerspektrum.....	23
2.2.4	Symptomatik.....	23
2.2.5	Uringewinnung.....	24
2.2.6	Risikofaktoren für fHWI	25
2.2.6.1	Epidemiologische und Anatomische Risikofaktoren.....	25
2.2.6.2	Immunsuppression	27
2.2.6.3	Fremdkörper.....	27

3	Ziele der Arbeit	28
4	Publizierte Originalarbeit	29
	<p>Febrile urinary tract infection after pediatric kidney transplantation: a multicenter, prospective observational study. Weigel F¹, Lemke A², Tönshoff B³, Pape L⁴, Fehrenbach H⁵, Henn M⁶, Hoppe B⁷, Jungraithmayr T⁸, Konrad M⁹, Laube G¹⁰, Pohl M¹¹, Seeman T¹², Staude H¹³, Kemper MJ², John U¹⁴</p> <p><u>PediatrNephrol</u>. 2016 Jun;31(6):1021-8. doi: 10.1007/s00467-015-3292-2</p>	
5	Diskussion	38
5.1	Studienpopulation	38
5.2	febrile Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation.....	39
5.3	rezidivierende fHWI	41
5.4	mikrobiologisches Spektrum	41
5.5	Risikofaktoren für fHWI nach NTx.....	42
5.5.1	fHWI vor NTx.....	43
5.5.2	Grunderkrankung	43
5.5.3	Operationen vor und operatives Regime zur NTx.....	45
5.5.4	Geschlecht und Alter	46
5.6	Nierenfunktion	48
5.6.1	Nierenfunktion während der fHWI.....	48
5.6.2	Nierenfunktion 24 Monate nach NTx	49
5.7	Limitationen	51
6	Schlussfolgerungen	53
7	Literatur und Quellenverzeichnis	54
8	Anhang	61

8.1	Datenerfassungsbögen.....	61
8.2.	Lebenslauf.....	67
8.3.	Danksagung.....	69
8.4.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	70

1 Zusammenfassung

1.1 Hintergrund und Fragestellung

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören nach Infektionen der Atemwege zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter. Begünstigende Faktoren einer HWI sind das Säuglingsalter, das weibliche Geschlecht ab dem 2. Lebensjahr und kongenitale Anomalien von Nieren- und Harntrakt (CAKUT). Bis zur Einschulung haben 2 % aller Jungen und 7 % aller Mädchen mindestens eine Episode einer HWI durchgemacht. Zu unterscheiden ist hierbei die lediglich auf die Harnblase beschränkte, afebrile Harnwegsinfektion von der febrilen Harnwegsinfektion (fHWI). Definitionsgemäß ist die akute Pyelonephritis eine Erkrankung die neben den Urinveränderungen (Leukozyturie, pos. Urinkultur), Blutbildveränderungen (Leukozytose mit Linksverschiebung) Fieber und eine Erhöhung der Entzündungsparameter aufweist. Da vor allem im englischen Sprachgebrauch die Pyelonephritis auch als „febrile Urinary Tract Infection“ bezeichnet wird, verwendeten wir hierfür in unserem Register und der Datenerhebung den Begriff der febrilen Harnwegsinfektion. Die fHWI geht mit einer Inflammation des Nierengewebes einher. In Rahmen dieser ist eine passagere Nierenfunktionseinschränkung aber auch ein akutes, potentiell reversibles, Nierenversagen möglich. Langfristig können sich durch diese Entzündungsreaktion, unabhängig von der Schwere des klinischen Bildes, Nierennarben entwickeln. Auf deren Basis ist die Entstehung eines renalen Hypertonus oder einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz möglich. Hiervon betroffen sind vor allem Kinder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer fHWI. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf Patienten mit Nierentransplantation (NTx). Auf Grund der zeitlebens notwendigen Immunsuppression hat diese Population ein deutlich erhöhtes Risiko für bakterielle und virale Infektionskrankheiten. Nach NTx erkranken 15 – 35 % der erwachsenen Patienten an einer HWI. Sie stellt damit die häufigste Infektionskrankheit nach einer NTx dar. Das Risiko für die Schädigung des Parenchyms der transplantierten Niere und der daraus resultierende Einfluss auf die Transplantatfunktion werden kontrovers diskutiert und lassen sich auf Kinder mit NTx nicht ohne weiteres übertragen. Im Gegensatz zu Erwachsenen wird eine vergleichsweise geringe Zahl an Patienten im Kindesalter transplantiert. Für

aussagekräftige Untersuchungen ist eine größere Patientenzahl nur durch die Erfassung in einem Register zu erzielen. Prospektive Daten, in wie weit die Funktion der transplantierten Niere durch fHWI vorübergehend oder langfristig eingeschränkt wird, liegen bisher nicht vor. Deshalb wurde durch die Sektion Kindernephrologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Jena im Jahr 2006 dieses Multicenter – Register zur Erfassung febriler Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation initiiert und aufgebaut, um Daten zur Inzidenz, Risikofaktoren und den Einfluss von fHWI auf das Nierentransplantatüberleben erheben zu können.

1.2 Methodik

Es wurden 137 Kinder ≤ 18 Jahren aus 14 europäischen Zentren für pädiatrische Nierentransplantation zum Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant zwischen 2006 – 2009 erfaßt. Eine NTx wurde bei 100 Kindern in diesem Zeitraum durchgeführt. Von diesen wiederum konnten 98 Patienten (58 Jungen, 40 Mädchen) über 2 Jahre nach NTx Daten mit einem standardisierten Fragebogen (siehe Anlage) zur Epidemiologie, Risikofaktoren, Posttransplantationsverlauf und febrilen Harnwegsinfektionen erfaßt werden. Von ursprünglich 100 transplantierten Kindern mußten 2 im Verlauf des Erfassungszeitraumes aus dem Register ausgeschlossen werden. Ursache hierfür waren Transplantatversagen nach Akuter Rejektion und Versterben in Folge einer Neutropenie als Nebenwirkung der Immunsuppression. Die zu erfassenden Daten wurden prospektiv zu den Zeitpunkten der Nierentransplantation und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Transplantation erhoben. Angaben zu afebrilen Harnwegsinfektionen wurden registriert, jedoch nicht in die Auswertung der fHWI aufgenommen.

1.3 Ergebnisse und Diskussion

Im Posttransplantationsverlauf von 2 Jahren erkrankten 38,7 % der Kinder an mindestens einer fHWI. Somit ist die Inzidenz im Vergleich zur der Prätransplantationsperiode (21,4 % fHWI) signifikant erhöht ($p = 0,002$). Kinder mit kongenitaler Anomalie von Nieren und Harntrakt (CAKUT) hatten vor NTx im Vergleich zu Patienten mit einer anderen Grunderkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko an einer fHWI zu erkranken (38 % vs. 12%, $p = 0,005$). Nach NTx zeigten sich in der Inzidenz der fHWI keine signifikanten Unterschiede (CAKUT 48,7% vs. kein

CAKUT 32,2 %; $p = 0,14$). Jungen mit erster fHWI nach NTx hatten im Vergleich zu den Mädchen ein deutlich niedrigeres Alter (medianes Alter 4,0 (min 1, max 20) Jahre vs. 13,5 (min 3, max 18) Jahre) ($p = 0,002$). Zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer fHWI war bei den Patienten eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion (eGFR) ($p < 0,001$) im Vergleich zur letzten Messung vor Infektion zu beobachten. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass sich die eGFR im weiteren Verlauf nach Infektion wieder erholte. Es zeigte sich über den längerfristigen Verlauf von 2 Jahren nach NTx kein negativer Einfluss von fHWI auf die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben.

1.4 Schlussfolgerungen

Durch die Etablierung dieses Registers konnte erstmalig prospektiv an einer großen Patientenkohorte gezeigt werden, dass die Inzidenz von fHWI bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängern im Vergleich zur pädiatrischen Normalpopulation bereits vor NTx deutlich erhöht ist. Insbesondere sind nach NTx hiervon nicht nur, wie bisher angenommen, Kinder mit CAKUT oder das weibliche Geschlecht betroffen. Febrile Harnwegsinfektionen führen zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion. Ein negativer Einfluss auf das Transplantatüberleben konnte über einen Verlauf von 2 Jahren nach NTx nicht nachgewiesen werden. In wie weit dies der Dauer des Beobachtungszeitraums geschuldet ist, muss im längerfristigen Posttransplantationsverlauf an diesem Patientenkollektiv untersucht werden.

2 Einleitung

2.1 Nierentransplantation im Kindesalter

2.1.1 Einleitung

Nierentransplantationen bei Kindern werden seit Anfang der 70iger Jahre in Deutschland durchgeführt. Sie ist die Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz (TNI) im Kindesalter. Einer TNI geht zumeist ein langer Erkrankungszeitraum mit daraus resultierenden Einschränkungen der somatischen, kognitiven und psychischen Entwicklung des Kindes voraus. Bezüglich der somatischen Störungen sind vor allem das verminderte Wachstum und die Entwicklung eines Hypertonus hervorzuheben. Die pädiatrische NTx hat zum Ziel, den Kindern das natürliche Potential für Wachstum und Entwicklung nach terminaler Niereninsuffizienz wiederzugeben (Fine 2014). Des Weiteren führt eine NTx zu einer verbesserten Lebenserwartung und Lebensqualität im Vergleich zur Peritoneal- und Hämodialyse (van Heurn und de Vries 2009), welche als Nierenersatztherapie im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz durchgeführt werden.

Aktuell erhalten in Deutschland jährlich ca. 120 Kinder ein Nierentransplantat, dabei liegt der Anteil der Lebendspenden bei ca. 20 %. In den letzten 25 Jahren hat sich das Patienten- und Transplantatüberleben durch Innovationen der immunsuppressiven Therapie mit der Reduktion von akuten Abstossungsreaktionen, der Operationstechnik, der Spenderevaluation und dem Anstieg von Lebendspenden kontinuierlich verbessert (Abb.1). Lag das Ein-Jahres-Transplantatüberleben Mitte der 90iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts noch bei 84 %, hat es sich nunmehr auf 95 % gesteigert (van Arendonk et al 2014). Die Hauptursache des Verlustes der Transplantatfunktion im 1. Jahr nach NTx sind Akute Rejektionen, die Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat, operative Komplikationen oder Infektionen und bereits in diesem Zeitraum die chronische Transplantatnephropathie (Briganti et al 2002, El-Zoghby et al 2009).

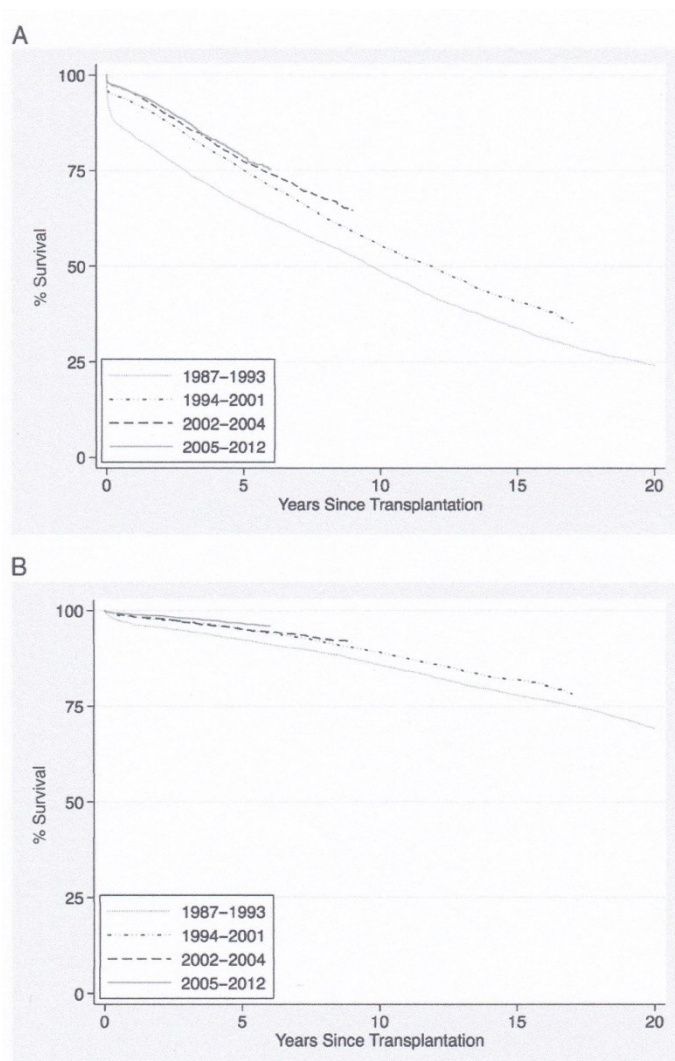


Abb. 1: Überlebensrate nach Nierentransplantation unterteilt in 4 Zeiträume zwischen 1987 – 2012.
A: Transplantatüberleben
B: Patientenüberleben
(van Ahrendonk et al 2014)

Ungelöst jedoch bleibt das Problem des Langzeitüberlebens nach NTx, sowohl für Patient als auch Transplantat. Zwischen 2002 – 2004 hatten 5 Jahre nach NTx noch 77 % der Patienten ein funktionierendes Transplantat. In den Folgenden Jahren stieg diese Zahl bis 2012 lediglich auf 79 %. Dabei stehen für die Mortalität Folgeerkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorentwicklung und Infektionen im Vordergrund. Die Transplantatfunktion wird durch immunologische und nicht- immunologische Risikofaktoren beeinflusst (Tab. 1) (Lebranchu et al 2014). Vor allem Episoden Akuter Rejektionen, die Nephrotoxizität durch Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus) und Infektionen in der Posttransplantationsperiode können zu einer chronischen Transplantatdysfunktion führen, welche die

bedeutsamste Limitation des Langzeit-Transplantat-Überlebens darstellt und in 36 % der Fälle für ein Transplantatversagen verantwortlich war (NAPRTCS 2014).

Immunologische Risikofaktoren	Nicht-immunologische Risikofaktoren
Hyperakute Abstoßung Akzellerierte akute Abstoßung Akute Abstoßung HLA Mismatch Blutgruppeninkompatibilität Nachweis von anti-HLA Antikörpern Nachweis von DSA vor NTx DSA-Titer Zelluläre Abstoßung Antikörpervermittelte Abstoßung	Kalte Ischämiezeit Verzögerte Funktionsaufnahme Akute Tubulusnekrose Postoperative Komplikationen Jüngeres Empfängeralter Hohes Spenderalter Ethnische Herkunft Altersunterschied Spender vs. Empfänger Rekurrenz der Grunderkrankung Adhärenz Arterielle Hypertonie Medikamententoxizität Virale/ bakterielle Infektionen

Tab. 1 Immunologische und nicht-immunologische Risikofaktoren der Transplantatfunktion.

2.1.2 Terminale Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist durch den Verlust von funktionstüchtigem Nierengewebe einhergehenden Funktionsverlust definiert. Die Notwendigkeit einer NTx ist bei einer terminalen Niereninsuffizienz gegeben. Die Niere stellt ein sowohl ausscheidendes als auch endokrin wirksames Organ dar. Dementsprechend sind auch die Folgeerscheinungen einer CNI einteilbar:

Exokrine Folgen durch Verminderung der Filtrations- und Ausscheidungsfunktion des glomerulären und tubulären Apparates der Niere mit Überwässerung durch verminderte Diurese, welche zur Entwicklung einer Hypertonie, peripheren Ödemen, Aszites, Perikard und/oder Lungenödem führen kann. Des Weiteren die verminderte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Kreatinin, β 2-Mikroglobulin, Parathormon), welche zum Beispiel Pruritus, die urämische Enzephalopathie, Gastroenteropathie, Polyneuropathie, Thrombozytopenie und Hämolyse verursachen. Und zusätzlich können sich durch Störungen des Elektrolyt- und Säure-

Basen- Haushalts die metabolischer Azidose, Hyper- oder Hypokaliämien, Hyperphosphatämie und andere Elektrolytverschiebungen mit deren für sie typischen Symptomen entwickeln.

Endokrine Folgen der CNI durch eine unzureichende Hormonproduktion, einer gestörten Hormonwirkung, eines verminderten Hormonabbaus oder einer erhöhten Hormonsekretion sind beispielsweise die renale Anämie, die renale Osteopathie, der Hyperparathyreoidismus, der renale Hypertonus oder das verminderte Wachstum und die verzögerte Pubertätsentwicklung.

Der Einteilung der CNI in fünf Stadien ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zugrunde gelegt, welche im Kindesalter mit der Schwartz-Formel berechnet wird und in ml/min/1,73m² angegeben wird (KDIGO 2013). Als Terminalstadium der CNI ist der Funktionsverlust der Niere mit einer GFR unter 15 ml/min definiert. Spätestens in diesem Stadium ist die Indikation zur Nierenersatztherapie zu stellen und die Vorbereitung zur Nierentransplantation einzuleiten. Die Inzidenz der TNI im Kindesalter in Deutschland liegt konstant bei ca. 1,5 Fällen/1 Million Einwohner/Jahr.

2.1.2.1 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

Grunderkrankungen die zu einer TNI im Kindesalter führen unterscheiden sich nicht nur deutlich von denen im Erwachsenenalter, es sind zusätzlich auch Unterschiede in den Altersklassen der pädiatrischen Patienten zu beobachten. Im Vorschulalter stehen als Ursache der TNI v. a. angeborene Erkrankungen wie CAKUT (Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract) und hereditäre Nephropathien im Vordergrund. Hierbei stellt CAKUT einen Sammelbegriff für angeborene Fehlbildungen der Nieren und des Harntraktes dar und beinhaltet beispielsweise den kongenitalen vesikoureteralen Reflux (VUR), ureteropelvine und ureterovesikale Stenosen, die subvesikale Obstruktion aber auch Nierenhypo- und Dysplasien. Jungen sind hiervon doppelt so häufig betroffen wie Mädchen (Schild 2009). Erworbene Nierenerkrankungen wie Glomerulonephritiden oder das Hämolytisch Urämische Syndrom (HUS) finden sich häufiger im Schulalter und der Adoleszenz, sind auf die Gesamtzahl betrachtet aber immer noch selten. In der Gesamtpopulation der Kinder mit TNI zeigt sich eine Knabenwendigkeit (Warady und Chadha 2007) welche vorallem durch den Anteil der Patienten mit CAKUT begründet ist (Frei und Schober- Halstenberg 2006) (Abb.2).

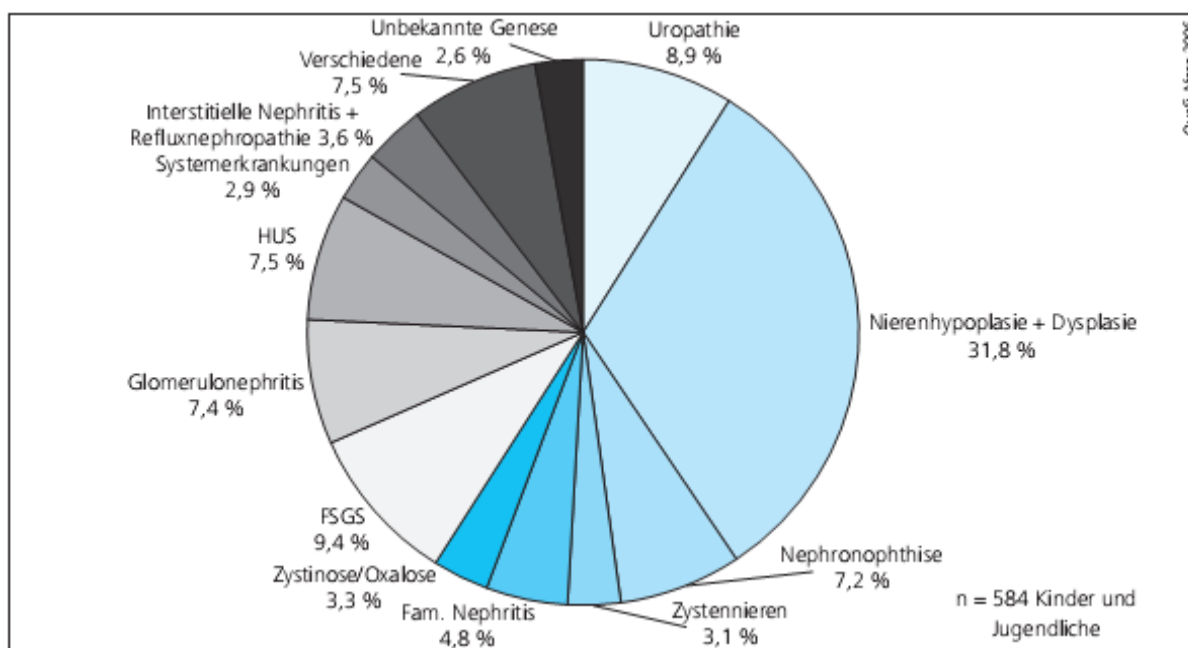


Abb. 2: Diagnoseverteilung bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenersatztherapie (Frei und Schober-Halstenberg 2006)

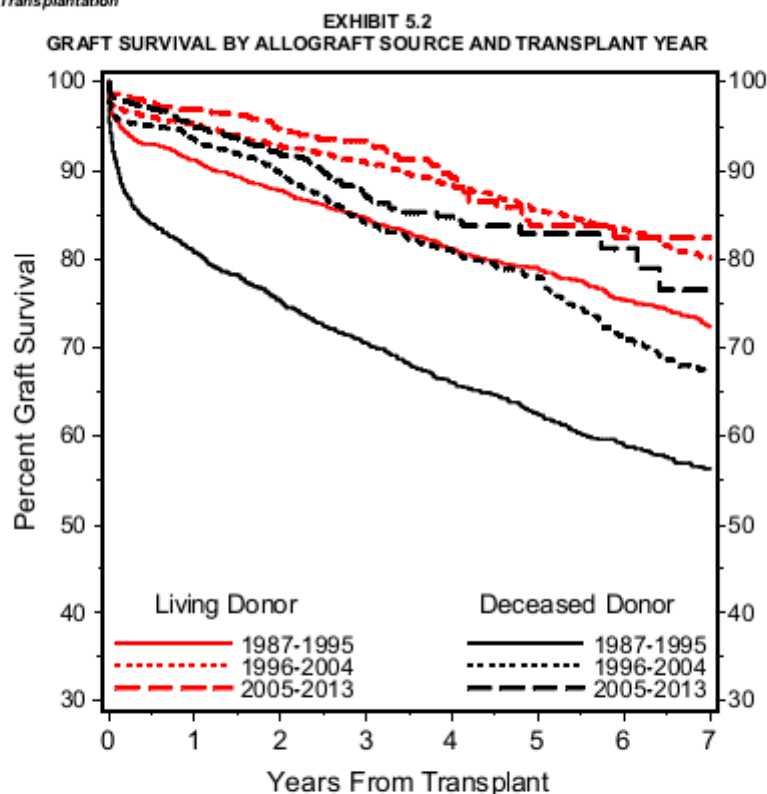
2.1.3 Operatives Vorgehen

Auch wenn die Lebendspende einen deutlichen Vorteil für das Langzeittransplantatüberleben zeigt (NAPRTCS 2014) (Abb. 3), erfolgen in Deutschland ca. 70 % aller Nierentransplantationen über postmortale Organspenden (DSO 2015). Eine Lebendspende allerdings bietet den Vorteil einer kurzen kalten Ischämiezeit, der planbaren operativen Vorbereitung des Empfängers und zumindest bei Kindern (mit elterlicher Spende) die Haploidentität.

Eine weitere Möglichkeit ist die präemptive Nierentransplantation, bei der der Patient das Transplantat noch vor Erreichen der Dialysepflichtigkeit erhält. Hierdurch kann das erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Dialysezeit deutlich reduziert werden und bietet so die potentiell beste Prognose für den niereninsuffizienten Patienten.

Die Entnahme der Nieren zur postmortalen Organspende erfolgt „en bloc“ mit einem Aorta - sowie einen Vena cava - Patch über einen transperitonealen Zugang. Unter permanenter Kühlung werden die entnommenen Organe in sterilen Behältern zum Empfänger transportiert. Die Vergabe der explantierten Organe erfolgt nach einem Allokationssystem über Eurotransplant (Seifert 2013).

NAPRTCS 2014
Transplantation



	Years Post Transplant							
	Year 1		Year 3		Year 5		Year 7	
	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE
LD: 1987 - 1995	91.2	0.59	84.6	0.76	78.9	0.89	72.4	1.05
LD: 1996 - 2004	95.2	0.43	90.9	0.61	85.6	0.84	80.2	1.11
LD: 2005 - 2013	96.9	0.62	93.4	1.02	83.8	2.32	82.4	2.65
DD: 1987 - 1995	80.7	0.81	70.5	0.96	62.4	1.06	56.3	1.15
DD: 1996 - 2004	93.5	0.61	84.1	0.99	78.1	1.23	67.3	1.73
DD: 2005 - 2013	95.0	0.68	87.3	1.34	83.0	1.92	76.6	3.99

Abb.3: Gegenüberstellung des Transplantatüberlebens nach Lebendspende und postmortaler Verstorbemenspende in verschiedenen Zeiträumen von 1987 – 2013. (NAPRTCS Annual Report 2014)

Die Explantation der Niere bei Lebendspendern erfolgt retroperitoneal über einen Flankenschnitt in der üblichen urologischen Technik oder mittels Laparoskopie, die operative Risiken für den Spender minimieren soll, ohne die Transplantatfunktion negativ zu beeinflussen (Novotny 2001). Die Implantation des Organs erfolgt regulär in die Fossa iliaca mit einem Anschluss der Arteria renalis an die Arteria iliaca externa und der Vena renalis mit der Vena iliaca externa. Die Gefäßanastomosen im Kleinkindalter können auch mit der Arteria/Vena communis oder Aorta bzw. Vena cava erfolgen. Die Niere sollte sich nach Freigabe der Durchblutung rasch und sichtbar rosig färben. Im Idealfall wird bereits zu diesem Zeitpunkt über den noch

nicht anastomosierten Ureter der erste Urin abgesetzt. Die Ureterozystoneostomie wird unter Einlage eines Ureterstents bei regelhaftem Situs in den deutschen Transplantationszentren mit der modifizierten Methode nach Lich-Gregoir durchgeführt. Der Ureterstent ist notwendig, da es durch postoperative Schwellung des Urothels zu einer sekundären Stenose im harnableitenden System kommen kann. Zu beachten ist, dass jeder Fremdkörper, und hier v. a. der Ureterstent ein erhöhtes Infektionsrisiko in sich birgt (Parapiboon et al 2012). Die Implantationstechnik nach Lich-Gregoir hat zum Ziel, den Harnleiter ohne anschließenden vesikoureteralen Reflux in die Harnblase einzusetzen um so das Risiko für febrile Harnwegsinfektionen in die transplantierte Niere zu reduzieren. In wie weit diese Technik anderen bzgl. der Reduktion von Harnwegsinfektionen und postoperativen Komplikationen überlegen ist, wird jedoch kontrovers diskutiert (Kayler et al 2012).

Vor NTx muss die Grunderkrankung des Patienten bedacht werden. Gerade bei Patienten mit einer CAKUT können die Blasenanatomie, die Struktur der Blasenwand und die Funktion der Blasenentleerung deutlich beeinträchtigt sein. Eine unphysiologische Miktionsfunktion kann die Funktion des Transplantates durch Harnabflussbehinderung und erhöhtem Risiko für Infektionen vermindern. Es hat sich bewährt, noch vor geplanter NTx eine Operation (z. B. Blasenaugmentation oder Konduit) durchzuführen, um eine bestehende Blasendysfunktion zu verbessern und eine freie Harnableitung zu gewährleisten (Aki 2006).

2.1.4 Immunsuppression

Vor allem die modernen immunsuppressiven Strategien führten zu dem gegenwärtig erreichten Langzeittransplantatüberleben und dienen der Vermeidung akuter oder chronischer Rejektionen der Transplantatniere. Die Behandlung mittels Immunsuppression wird unterschieden in 1.) die präoperative Induktionstherapie, 2.) die im Verlauf reduzierbare aber dennoch lebenslang notwendige Erhaltungstherapie und 3.) in die Akuttherapie im Rahmen von Abstoßungsreaktionen. Ein einheitliches immunsuppressives Regime in allen Kindernephrologischen Zentren liegt auf Grund sich permanent entwickelnder Forschung nicht vor. Üblicherweise besteht die Initialtherapie aus der Kombination eines Glukokortikoid (Prednisolon) mit Antimetaboliten (z. B. Mycophenolatmofetil (MMF)) und Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus (Tac) oder Ciclosporin A (CyA). Dieses Vorgehen hat sich durchgesetzt,

um durch niedrigere Dosierung der einzelnen Immunsuppressiva substanzspezifische Nebenwirkungen zu verringern und gleichzeitig durch unterschiedlichen immunologischen Ansatz das Rejektionsrisiko weitestgehend zu minimieren. Akute Rejektionen treten vor allem in den ersten Monaten nach NTx auf (NAPRTCS 2014), weswegen speziell in der frühen Posttransplantationsperiode die verabreichten Dosen der Immunsuppressiva (IS) deutlich höher als in den folgenden Monaten und Jahren sind. Die Schwierigkeit des weiteren Posttransplantationsverlaufs liegt darin, einen Wirkspiegel der Immunsuppression zu erreichen, der das Rejektionsrisiko weitestgehend minimiert und bei dem gleichzeitig die für die Immunsuppression typischen Nebenwirkungen für den Patienten in einem tolerablen Bereich liegen. Ein therapeutisches „Drug Monitoring“ ist, genauso wie die Kenntnis der unerwünschten Wirkungen, hierfür erforderlich. Unter dem Einsatz der Immunsuppression zeigt sich allgemein ein erhöhtes Risiko für Infektionen und der Entwicklung von Malignomen. Spezifische Nebenwirkungen der verschiedenen Substanzklassen sind Beispielsweise bei den **Glukokortikoiden** das Cushing-Syndrom, die arterielle Hypertension, eine Wachstumshemmung und negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, Dyslipidämie und gestörter Glukosestoffwechsel bis hin zu psychischen Nebenwirkungen (Dysphorie, instabile Stimmungslage, Psychosen). Bei den **Calcineurininhibitoren** stehen die akute und chronische Nephrotoxizität im Vordergrund. Histologische Veränderungen hinsichtlich einer chronischen Nephrotoxizität zeigen sich spätestens nach 10 Jahren in allen untersuchten Nierentransplantaten (Nankivell et al 2003). Die erhöhte Inzidenz für Diabetes mellitus besteht vor allem bei dem Einsatz von Tacrolimus. Wie bei dem Einsatz der Glukokortikoide kann es zur arteriellen Hypertension und Dyslipidämien kommen. Die von den Patienten als störend empfundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen treten vor allem bei Tacrolimus auf, die Hypertrichose und Gingivahyperplasie ist für Ciclosporin A typisch. Des Weiteren müssen die Neurotoxizität und die Entwicklung einer Renal Tubulären Azidose Typ IV mit dazugehörigen Elektrolytverschiebungen erwähnt werden. Bei den **Antimetaboliten** weist MMF ein besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als Azathioprin auf und wird dadurch bevorzugt eingesetzt (Staskewitz et al 2001). Zu erwartende Nebenwirkungen sind chronische Diarrhoen die oftmals nur mit Dosisreduktion oder absetzen der Medikation zu beherrschen sind. Die Selbe Herangehensweise ist bei

der Leukopenie und/oder Neutropenie notwendig. Das Risiko für CMV-Infektionen ist erhöht (Tönshoff und Rieger 2008).

2.1.4.1 Akute Rejektion

Die Akute Rejektion tritt vor allem in der frühen Posttransplantationsperiode auf. In einer Studie der GPN wurden in 22 % der transplantierten Kinder akute Rejektionen innerhalb der ersten 6 Monaten nach NTx nachgewiesen (Offner et al 2008). Eine Rejektion ist gekennzeichnet durch eine akute, seltener auch schleichende Verschlechterung der Transplantatfunktion. Hierbei muss vor allem der messbare Anstieg des Serum-Kreatinins um 20 % als hochverdächtig gesehen werden. Gelegentlich sind eine Proteinurie und/ oder Hämaturie nachweisbar. Klinische Zeichen einer akuten Transplantatabstoßung wie verminderte Urinproduktion, Fieber, Schmerzen im Transplantat, Blutdruckerhöhung oder Gewichtszunahme können gänzlich fehlen. Es ist notwendig, zwischen der zellulären (T-Zell-vermittelten) und der humoralen (Antikörper-vermittelten) Abstoßung zu unterscheiden. Hierfür ist bei Verdacht auf eine akute Rejektion eine Transplantatbiopsie zwingend notwendig. Nur so lassen sich die spezifischen, durch die Banff-Klassifikation definierten Veränderungen darstellen und eine adäquate Therapie einleiten (Haas et al 2014). Eine **T-Zell-vermittelte Rejektion** wird unter aktueller Immunsuppressiver Therapie bei 10-12 % der Patienten diagnostiziert (Lusco et al 2015). Ursächlich ist die Antigenpräsentation von MHC-I Komplexen auf allen kernhaltigen Zellen. Werden diese Antigene der Spenderniere von den T-Zell-Rezeptoren der CD8-T-Lymphozyten als fremd erkannt, wird eine Kaskade ausgelöst, die gezielt zur Tötung dieser als nicht zum Körper zugehörigen Zellen einleitet. Eine Aktivierung CD4 pos T-Zellen erfolgt sowohl über MHC-I oder MHC-II-Komplexen und führt über eine Zytokinproduktion zu einer Stimulation weiterer T-Zellen und zusätzlich zu einer Aktivierung und Differenzierung der T-Zellen, die so über Adhäsionsmoleküle und Chemokine in die Antigenpräsentierenden Zellen des Transplantates gelangen. Hierdurch kommt es zu einer Entzündungsreaktion vor allem im Bereich der Tubuli, Arteriolen und des Interstitiums, welche zu einer akuten Minderung der Transplantatfunktion führt.

Die Antikörper-vermittelte Rejektion ist für ca. 20 – 48 % der Akuten Abstoßungen verantwortlich (Puttarajappa et al 2012). Antigene des Spenders werden bei der **Antikörper-vermittelten Rejektion** durch präformierte oder de-novo

Donorspezifische Antikörper (DSA) erkannt. Diese Antigene werden vor allem auf Endothelzellen präsentiert. Unter Beteiligung des Komplementsystems führt die Aktivierung der DSA zu einer vaskulären Schädigung des Nierentransplantates. Durch die Aktivierung des Komplementsystems ist es möglich, C4d in der Immunhistologie nachzuweisen. Zusätzlich ist zur Sicherung der Diagnose ein Nachweis Donorspezifischer Antikörper im Serum des Empfängers möglich.

Auch bei regelmäßiger Einnahme der Immunsuppression sind sowohl zelluläre als auch humorale Rejektionen nicht immer zu verhindern. Dennoch muss nach einer möglichen Causa wie z.B. Unter - oder Fehldosierung, Non - Compliance oder mangelnde Resorption im Rahmen einer Gastroenteritis gesucht werden. Die Therapie der zellulären Rejektion erfolgt üblicherweise als Methylprednisolon Puls-Therapie mit einer anschließend wieder erhöhten IS über die folgenden Monate im Sinne einer Metaphylaxe. Trotz spezifischer Therapie sind dauerhafte Schäden am transplantierten Organ nicht immer zu vermeiden, so dass das Langzeittransplantatüberleben nach aufgetretener AR, unabhängig vom Zeitpunkt nach NTx, im Vergleich zu Patienten ohne einer AR vermindert ist (Koo 2015) (Abb.4). Die akute humorale Rejektion bei pädiatrischen Patienten wird mit Plasmapheresen, Immunadsorption und/oder dem monoklonalen Antikörper Rituximab behandelt. Eine klare Therapieempfehlung mit sicherem Vorteil einer der Behandlungsoptionen gibt es aber aktuell noch nicht (Djamali et al 2014).

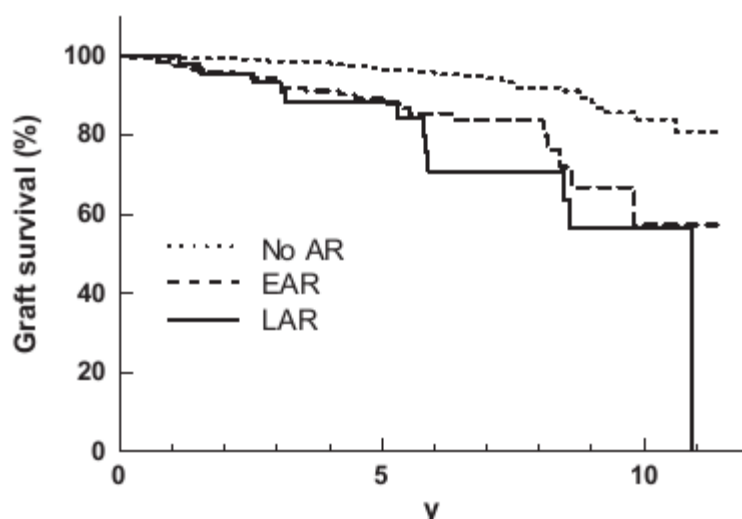


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von NTx ohne Akute Rejektion (No AR), mit früher Akuter Rejektion (EAR) und später Akuter Rejektion (LAR). (Koo 2015)

Des Weiteren führt der in der Akuttherapie notwendig gewordene gesteigerte Einsatz der Immunsuppression zu einem erhöhten Risiko für virale und bakterielle Infektionen

(Alangaden 2006). Vor allem treten fHWI nach Akuter Rejektion gehäuft auf (Pelle et al 2007, Rivera – Sanchez et al 2012).

Während immunologische Prozesse klare Auslöser einer akuten Abstoßungsreaktion darstellen, sind die Ursachen der chronischen Abstoßungsreaktion (auch bezeichnet als chronische Transplantatnephropathie, Transplantatglomerulopathie, chronische Transplantatschädigung) nicht sicher geklärt. Sie bezeichnet eine durch zunehmende Fibrosierung des Organs langsam fortschreitende Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion bis hin zum Transplantatversagen (Afzali et al 2005). Histologisch wird sie als interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie beschrieben ohne dass ein spezifischer Auslöser erkennbar ist (Banff '05 Meeting Report). Da vor allem Calcineurininhibitoren hierfür verantwortlich gemacht werden, ist eine Umstellung der Immunsuppression ein Versuch den Progress aufzuhalten. Eine spezifische Therapie gibt es aber derzeit nicht.

2.1.5 Infektionen nach Nierentransplantation

Durch Einsatz potenter IS konnte die Rate akuter und chronischer Rejektionen in den vergangenen Jahren kontinuierlich gesenkt werden. In Folge dessen ist jedoch ein kontinuierlicher Anstieg von viralen, bakteriellen und fungalen Infektionen zu verzeichnen. Hauptursache einer Hospitalisation in den ersten 6 Monaten nach Transplantation sind Infektionen in 24% der Fälle und damit ein häufigerer Grund für eine stationäre Einweisung als akute Rejektionen. In einer retrospektiven Datenerhebung an über 28.000 Nierentransplantatempfängern in den USA hatten 3 Jahre nach NTx 70% dieser Patienten mindestens eine Infektion erlitten (Dharnidharka et al 2007). Ob sie ebenfalls die Hauptursache für ein Versterben nach Nierentransplantation sind, wird unterschiedlich bewertet. In den Ergebnissen retrospektiver Studien erwachsener Nierentransplantatempfänger standen Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen als Mortalitätsursache im Vordergrund (Pourmand et al 2006, Stoumpos et al 2015). Jedoch waren in einer weiteren retrospektiven Langzeitstudie über 20 Jahre als häufigste Todesursache nach NTx die Infektionen mit 36% noch vor der koronaren Herzerkrankung (28%) und cerebrovaskulärem Insult (8%) gesehen worden (Prakash 2012). Generell ist zu sagen, dass in allen Altersgruppen der Transplantatempfänger die bakteriellen Infektionen gegenüber viralen Infektionen überwiegen. Vor allem Kinder haben

hierfür ein höheres Risiko (Dharnidharka et al 2007). In verschiedenen Studien an Erwachsenen und im Kindesalter wurde gezeigt, dass die febrile Harnwegsinfektion nach Nierentransplantation die häufigste bakterielle Infektion vor allem in den ersten Jahren nach Nierentransplantation darstellt (Dharnidharka et al 2007, Alangaden et al 2006, Mencarelli und Marks 2012, van Danilo et al 2016). Infektionen, unabhängig von der Genese, schränken die Lebensqualität der Transplantatempfänger deutlich ein und erhöhen das Risiko für durch im Krankenhaus erworbene Folgeerkrankungen. Hierdurch und in Abhängigkeit von der Schwere der Infektion scheint es zu einem ansteigenden Mortalitätsrisiko nach NTx zu kommen (Chuang et al 2005).

2.2 febrile Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation

Die fHWI ist eine der häufigsten bakteriellen Infektion im Kindesalter. Fieber als Vorstellungsgrund in einer Ambulanz oder Klinik hat in 7% der Fälle eine fHWI als Ursache (Craig et al 2010). Nach NTx zeigte sich in retrospektiven Studien eine deutliche Zunahme der fHWI und wird mit einer Inzidenz von 17 – 76 % angegeben (Fallazadeh et al 2011, Feber et al 2009).

Bekannt ist, dass fHWI in primär gesunden Nieren zu einer Parenchymschädigung und zur Entstehung von Nierennarben führen. Hierdurch kann die Nierenfunktion passager aber auch dauerhaft vermindert werden und schlimmstenfalls zu einem terminalen Nierenversagen führen (Smellie et al 1994, Hewitt et al 2008). Es ist zu vermuten, dass der Pathomechanismus der akuten Pyelonephritis auch auf Transplantatnieren zu übertragen ist. Dieser hat möglicherweise einen noch gravierenderen Einfluss auf die Langzeitfunktion des Nierentransplantates bei einem durch die Immunsuppression und die Transplantationsprozedur an sich alteriertem Organ. Hierzu konnten die bisher durchgeführten retrospektiven Studien (hauptsächlich im Erwachsenenalter) keine Klärung bringen. Noch unzureichender ist die Datenlage bei pädiatrischen Patienten mit NTx. Die Inzidenz der fHWI nach pädiatrischer NTx und deren Einfluss auf die Transplantatfunktion im Verlauf wurde prospektiv im Kindesalter noch nicht untersucht.

2.2.1 Definition der fHWI

Eine febrile Harnwegsinfektion (fHWI) wird definiert als eine durch Mikroorganismen bedingte Infektion des Nierenparenchyms mit dem Nachweis einer Leukozyturie, des pathogenen Erregers im Urin und einer paraklinisch meßbaren Inflamationsreaktion (John und Kemper 2009). Eine Unterteilung der fHWI in unkomplizierte und komplizierte fHWI sollte erfolgen (Flores-Mireles 2015). Diese bedingt die notwendige primäre Wahl der Antibiotikatherapie, die Dauer der selbigen und der nach fHWI einzuleitenden Diagnostik.

Als **unkompliziert** gelten fHWI bei immunkompetenten Patienten mit regelrechtem Harntrakt, altersentsprechender Blasenfunktion und fehlenden Zeichen einer Nierenfunktionsstörung. Von einer **komplizierten fHWI** ist bei immuninkompetenten, sowie nach Nierentransplantation immunsupprimierten Patienten, CAKUT als nephrologischer Grunderkrankung, Urolithiasis, neurogener Blasenentleerungsstörung, Fremdkörper im Harntrakt und im Säuglingsalter auszugehen (Becknell et al 2012). Die Patienten des in der vorliegenden Arbeit vorgestellten prospektiven Registers zur Erfassung von Prävalenz, Risikofaktoren und Outcome von fHWI nach NTx erfüllen demzufolge generell die Kriterien einer komplizierten fHWI.

Die fHWI in unserem Register wurde wie folgt definiert:

- C-reaktives Protein ≥ 25 mg/l
- Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
- Leukozyturie (≥ 20 Zellen/ μl im Mittelstrahlurin oder jeglicher Nachweis von Leukozyten nach steriler Uringewinnung)
- Signifikante Bakteriurie ($\geq 10^5$ kolonienbildende Einheiten/ml Urin)

2.2.2 Pathogenese

Über die Harnröhrenöffnung können Keime der Perineal- und Perianalregion und aus dem Bereich der Vagina entlang der Urethra in die Harnblase und von hier in die Nieren ascendieren und nach Adhäsion am Urothel eine Entzündungsreaktion verursachen. Dem Harntrakt stehen verschiedene spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen zur Verfügung, die der Adhäsion von Keimen entgegen wirken. Vor allem der ungehinderte Urinfluss spielt dabei eine entscheidende Rolle. Unspezifische Mechanismen sind ebenfalls die Sekretion des Uromukoids (Tamm-

Horsfall-Protein), das durch Bindung an die Fimbrien der Bakterien einer Adhäsion entgegenwirkt und die Phagozytosemechanismen des Immunsystems. Spezifisch werden IgG und IgA als Immunantwort gebildet, um ebenfalls den Kontakt der Erreger mit der Blasenwand zu verhindern. Das östrogeninduzierte saure Milieu des weiblichen Urogenitaltraktes begünstigt die Kolonisation von Lactobacillen, die der Vermehrung von pathogenen Erregern entgegenwirken. In wie weit es zu einer Infektion kommt, ist von den verschiedenen Virulenzfaktoren der Bakterien abhängig. Hierzu gehören beispielsweise Fimbrien, die mit den Urothelrezeptoren eine Bindung eingehen und so das Anhaften der Bakterien begünstigen oder die Bildung von Antigenen, die wiederum die Ureterperistaltik über Bildung eines Lipopolysaccharids hemmen. Wie bereits erwähnt, kann die Inflammation des Nierenparenchyms zu einer Entwicklung von Nierennarben führen und das Nierenparenchym hierdurch dauerhaft schädigen. Offensichtlich unterliegt das Risiko hierfür aber individuellen und bisher nicht geklärten Einflußfaktoren (Silva et al 2010, Montini et al 2011).

2.2.3 Erregerspektrum

Generell unterscheiden sich das Erregerspektrum und auch die Resistenzlage je nach Alter der Patienten und nach der vorliegenden Komorbidität, die das Auftreten von fHWI begünstigen. In der Normalpopulation ist der häufigste Erreger *Escherichia coli*, der aber je nach regionalen Gegebenheiten unterschiedliche Resistenzlagen aufweist (Flammang et al 2017). Patienten mit einer komplizierten fHWI weisen ein geändertes Keimspektrum auf. Auch hier ist *Escherichia coli* immer noch führend, wenngleich der Anteil dieses Erregers geringer ist. Infektionen, die durch *Enterokokken*, *Klebsiellen* oder beispielsweise *Proteus* bedingt sind, nehmen deutlich zu (Mencarelli und Marks 2012, Alberici et al 2015).

2.2.4 Symptomatik

Als klassische Symptome einer fHWI werden Fieber, Abgeschlagenheit und Flankenschmerzen angegeben. Dennoch sind im klinischen Alltag diese Zeichen nicht immer sicher gegeben. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Altersgruppen der Patienten. Im **Neugeborenen - und Säuglingsalter** ist auf Grund der physiologischen Inkontinenz eine Aussage zur Miktionsfrequenz nicht möglich. Ebenfalls kann Fieber als eines der führenden Symptome fehlen. Deswegen sollte bei Trinkschwäche, blass-grauem Hautkolorit, Zentralisation und gesteigerter

Irritabilität an eine fHWI gedacht werden. Eine Zystitis hat in diesem Alter so gut wie keine wegweisende Symptomatik und wird von den Eltern zumeist durch übelriechenden Urin bemerkt. **Kleinkinder** fallen durch Weinen beim Wasserlassen, übelriechenden Urin, durch erneute Harninkontinenz oder eine häufigere Miktionsfrequenz auf. Diese Symptome können bei einer fHWI gänzlich fehlen. Neben Fieber sollten Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Erbrechen an die Möglichkeit einer fHWI denken lassen. **Schulkinder und Jugendliche** können Symptome einer Zystitis wie Pollakisurie und Dysurie klar artikulieren. Ebenfalls können sie bei einer fHWI die Schmerzlokalisierung im Bereich der Flanken benennen. Zusätzlich bestehen auch hier Symptome wie Abgeschlagenheit und Erbrechen. Die beschriebenen klinischen Zeichen einer fHWI darf man bei Patienten mit **NTx und Immunsuppression** nicht erwarten. Sowohl das Symptom Fieber als auch die paraklinische Leukozytose im Blutbild können fehlen und der Patient kann asymptomatisch bleiben (Dupont et al 2007). Ursache hierfür ist die Immunsuppression, die zu atypischen bis fehlenden Inflamationsreaktionen führen kann (Chuang et al 2005). Desweiteren wird diskutiert, ob die Denervierung des Spenderorgans zu einer Reduktion des Schmerzreizes führt und so diese Symptome einer fHWI durch den Patienten nicht wahrgenommen werden (Alkatheri et al 2009).

Symptome	Neugeborene und Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder und Jugendliche	NTx und Immunsuppression
Fieber	+/-	+	+	+/-
Schmerzen	+/-	+	+	+/-
Harninkontinenz	-	+	+	+/-
Neurologie ^(Apathie, Schläfrigkeit, meningitische Zeichen)	+	-	-	-
Übelkeit/Erbrechen	+	+/-	+/-	+/-

Tab.2: Symptome einer fHWI. Symptom vorhanden (+), Symptom nicht vorhanden (-), Symptom möglich (+/-).

2.2.5 Uringewinnung

Eine adäquate Uringewinnung ist entscheidend für die Diagnose der fHWI. Dabei steht vor allem der Nachweis des verursachenden Mikroorganismus im Vordergrund. Gerade bei Patienten mit CAKUT oder unter Immunsuppression nach NTx ist das Erregerspektrum nicht mit dem der Normalpopulation zu vergleichen. Durch häufigere Infektionen mit notwendiger Antibiotikatherapie und der üblicherweise in

den ersten Monaten nach NTx durchgeführten *Pneumocystis jirovecii* – Prophylaxe mit Cotrimoxazol unterscheidet sich auch die Resistenzlage der Erreger deutlich (Pelle et al 2007, Rivera – Sanchez 2010). Bei der Methode der Uringewinnung ist erneut das Alter des Patienten zu beachten. Bei Kindern mit willkürlicher Blasenkontrolle ist die Uringewinnung mittels Mittelstrahlurin nach adäquater Reinigung des Genitales und exakter Anleitung unkompliziert und aussagekräftig. Der im Säuglings - und frühem Kleinkindalter angewandte Beutelurin dient lediglich als Screeningmethode. Sobald eine Leukozytenzahl $\geq 20/\mu\text{l}$ gemessen wird, ist eine weiterführende Diagnostik in Form einer sterilen Uringewinnung mittels Blasenpunktion oder Katheterisierung via Urethra notwendig. Dabei steht neben der Sicherung der Diagnose einer fHWI der für die spezifische Antibiotikatherapie notwendige Keimnachweis im Vordergrund. Eine weitere, aber Zeitaufwendige Methode der sterilen Uringewinnung im Säuglingsalter ist der „clean-catch midstream urine“. Hierbei wird die Spontanmiktion des Kindes abgewartet und der Urin mit einem sterilen Gefäß aufgefangen. Hinsichtlich einer möglichen Kontamination ist dieses Verfahren denen der Einmalkatheterisierung und der Blasenpunktion nicht unterlegen (Ramage et al 1999).

2.2.6 Risikofaktoren für fHWI

2.2.6.1 Epidemiologische und Anatomische Risikofaktoren

Im folgenden Abschnitt werden die epidemiologischen und anatomischen Risikofaktoren für fHWI dargestellt.

Alter: Die Inzidenz für febrile Harnwegsinfektionen ist im ersten Lebensjahr am Höchsten. Dabei ist das Risiko für Mädchen und Jungen an einer fHWI zu erkranken annähernd gleich (Shaikh et al 2008).

Geschlecht: Die weibliche Anatomie mit der engen Lagebeziehung zur Analregion und der deutlich kürzeren Harnröhre begünstigen die Keimaszension und damit das Risiko für Harnwegsinfektionen. Auf Grund dessen erkranken Mädchen nach der Säuglingsperiode mehr als doppelt so häufig an Harnwegsinfektionen im Vergleich zum männlichen Geschlecht (Becknell et al 2015).

Phimose: Das männliche Geschlecht hat im Säuglingsalter das höchste Risiko an einer fHWI zu erkranken. Eine Ursache hierfür ist die altersphysiologische Verengung des Präputiums, welche als Keimreservoir dienen kann. In verschiedenen Studien wiesen zirkumzidierte Jungen ein signifikant niedrigeres Risiko für fHWI auf (Zork et al 2005, Shaik et al 2008). Bei diesen Ergebnissen müssen aber kritisch die falsch positiven Diagnosen einer fHWI durch verunreinigte Urinkulturen bei insuffizienter Reinigung des Genitales bedacht werden (Van Howe 2005).

Harntraktanomalie und Blasenentleerungsstörung: Der Begriff der Harntraktanomalie (CAKUT) umfaßt verschiedene angeborene Malformationen der Nieren, der Harnblase, der Harnleiter und der Harnröhre. Die hierdurch Vorliegende Obstruktion oder Urinstase führt während der Miktion zu einer ungenügenden Clearance von Uropathogenen, welche eine Infektion des Harntraktes begünstigen (Feber et al 2009, Esezobor et al 2012). Kinder mit einer CAKUT weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für fHWI auf (John et al 2006). FHWI, die mit einer CAKUT assoziiert sind, treten vor allem bei Kindern <5 Jahren auf und führen oftmals zur Erstdiagnose einer zugrundeliegenden Harntraktanomalie (Becknell et al 2015). Das Risiko für fHWI ist dabei unabhängig von dem Stadium der Nierenfunktion. Vielmehr führen fHWI durch die zunehmende Vernarbung der Nieren zu einem rascheren Funktionsverlust (Hewitt et al 2008). Neurogene Blasenentleerungsstörungen oder Dysfunktionen des Miktionsablaufes führen auf Grund der selben Pathogenese, ebenso wie die Harntraktanomalie, zu einer gestörten Elimination der in den Harntrakt aszendierenden Bakterien und erhöhen so das Risiko für HWI (Chase et al 2010). Urethralklappen nehmen im Formenkreis der CAKUT eine Sonderstellung ein, da hiervon nur das männliche Geschlecht betroffen ist. Bisher konnte keine sichere Erklärung für ihre embryonale Entstehung gefunden werden (Krishnan et al 2006). Möglicherweise auf Grund der bereits frühzeitigen Entwicklung in der Embryogenese (6.-7. Schwangerschaftswoche) weisen Jungen mit Urethralklappen auch nach Beseitigung des Hindernisses meist dauerhaft eine Funktionsstörung der Blase auf (Speicherung, Entleerung und Kontinenz). Hierdurch bleibt das Risiko für fHWI, auch nach NTx unverändert hoch (Feber et al 2009).

Sexuelle Aktivität: Mit Erreichen der Adoleszenz steigt das Risiko an HWI zu erkranken für Mädchen erneut an. Dies wird auf die zunehmende sexuelle Aktivität zurück geführt. Die genauen Pathomechanismen sind nicht ausreichend geklärt. Postuliert wird der direkte Transfer von pathogenen Erregern aus dem

Anogenitaltrakt in den Bereich des Meatus urethrae und anschließendem Aufsteigen über die Urethra in die Harnblase (Weir and Brien 2010).

2.2.6.2 Immunsuppression

Immunsupprimierte Patienten weisen generell ein erhöhtes Infektionsrisiko sowohl für virale, fungale als auch bakterielle Infektionen auf. Bei immunkompetenten Kindern sind Infektionen der Atemwege führend, gefolgt von Harnwegsinfektionen. Unter Immunsuppression treten Infektionen der Nieren und des Harntraktes in den Vordergrund (Van Danilo 2016). Vor allem die Kombination von Kortikosteroiden mit anderen Immunsuppressiva führt zu einem Ansteigen der Infektionsrate unabhängig von der Indikation zur immunsuppressiven Therapie (Aberra und Lichtenstein 2005). Dies erklärt, warum die ersten sechs Monate nach NTx unter einer Kombinationstherapie aus MMF, Calcineurininhibitor und Steroiden als vulnerabelste Phase für fHWI gesehen werden (Feber et al 2009, Esezobor et al 2012).

2.2.6.3 Fremdkörper

Jeder in den Harntrakt eingeführte Fremdkörper führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko für fHWI. Dabei kann sowohl das Plazieren des Fremdkörpers, wie z. B. Blasenkatheter oder Ureterstents zu einem Einbringen von Bakterien in den Harntrakt führen. Zum anderen können sich auf dem Material Biofilme entwickeln, welche den in den Harntrakt eindringenden Bakterien eine ausgezeichnete Aszensions- und Adhäsionsmöglichkeit bieten und so wiederum Infektionen begünstigen (Flores – Mireles et al 2015).

3 Ziele der Arbeit

Unter Einsatz moderner Immunsuppressiva konnte das Patientenüberleben nach pädiatrischer NTx in den letzten Jahrzehnten deutlich gebessert werden. Die Dauer des Transplantatüberlebens zeigt aktuell aber keine weiteren Fortschritte. Vor allem Infektionen viraler und bakterieller Genese, welche unter gesteigerter Immunsuppression zunehmen, werden hierfür angeschuldigt. Febrile Harnwegsinfektionen können eine Parenchymschädigung der Nieren verursachen und hierdurch die Organfunktion dauerhaft beeinträchtigen. Die Inzidenz der fHWI und auch die mögliche Affektion der transplantierten Niere mit nachfolgender Funktionseinschränkung wurden am pädiatrischen Patientengut bisher nicht prospektiv untersucht. Unklar ist, inwiefern der Zeitpunkt des Auftretens von fHWI nach NTx nur auf den unmittelbaren Posttransplantationsverlauf als Zeitraum der intensivsten Immunsuppression beschränkt ist. Zudem konnte bisher nicht geklärt werden, welche Patienten einem besonders hohen Risiko für fHWI nach NTx unterliegen. Entsprechend dieser Fragen wurde ein prospektives multizentrisches Register mit dem Ziel etabliert, Aussagen zur Inzidenz und klinischen Risikofaktoren von fHWI nach pädiatrischer Nierentransplantation im Verlauf zu treffen.

Ziele der Arbeit:

- Erhebung epidemiologischer Daten bezüglich Alter zur NTx, Geschlecht, Grunderkrankung
- Erfassung der Inzidenz von fHWI bei terminaler Niereninsuffizienz vor NTx
- Inzidenz von fHWI nach NTx mit Auswertung des Keimspektrums
- Definition von Risikofaktoren, die fHWI nach NTx begünstigen
- Beurteilung der Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der fHWI
- Evaluation des Einflusses von fHWI auf die Transplantatfunktion im Langzeitverlauf

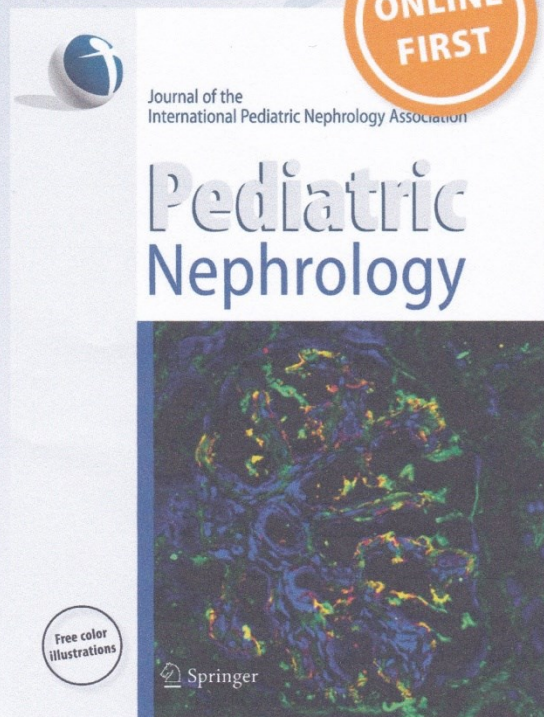
*Febrile urinary tract infection after
pediatric kidney transplantation: a
multicenter, prospective observational
study*

**Friederike Weigel, Anja Lemke,
Burkhard Tönshoff, Lars Pape, Henry
Fehrenbach, Michael Henn, Bernd
Hoppe, Therese Jungraithmayr,**

Pediatric Nephrology
Journal of the International Pediatric
Nephrology Association

ISSN 0931-041X

Pediatr Nephrol
DOI 10.1007/s00467-015-3292-2



 Springer



Febrile urinary tract infection after pediatric kidney transplantation: a multicenter, prospective observational study

Friederike Weigel¹ · Anja Lemke² · Burkhard Tönshoff³ · Lars Pape⁴ · Henry Fehrenbach⁵ · Michael Henn⁶ · Bernd Hoppe⁷ · Therese Jungraithmayr⁸ · Martin Konrad⁹ · Guido Laube¹⁰ · Martin Pohl¹¹ · Tomáš Seeman¹² · Hagen Staude¹³ · Markus J. Kemper² · Ulrike John¹

Received: 19 June 2015 / Revised: 10 November 2015 / Accepted: 3 December 2015
© IPNA 2016

Abstract

Background Febrile urinary tract infections (fUTIs) are common after kidney transplantation (KTx); however, prospective data in a multicenter pediatric cohort are lacking. We designed a prospective registry to record data on fUTI before and after pediatric KTx.

Methods Ninety-eight children (58 boys and 40 girls) ≤18 years from 14 mid-European centers received a kidney transplant and completed a 2-year follow-up.

Results Posttransplant, 38.7 % of patients had at least one fUTI compared with 21.4 % before KTx ($p=0.002$). Before KTx, fUTI was more frequent in patients with congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT) vs. patients without (38 % vs. 12 %; $p=0.005$). After KTx, fUTI were

equally frequent in both groups (48.7 % vs. 32.2 %; $p=0.14$). First fUTI posttransplant occurred earlier in boys compared with girls: median range 4 vs. 13.5 years ($p=0.002$). Graft function worsened ($p<0.001$) during fUTI, but no difference was recorded after 2 years. At least one recurrence of fUTI was encountered in 58 %.

Conclusion This prospective study confirms a high incidence of fUTI after pediatric KTx, which is not restricted to patients with CAKUT; fUTIs have a negative impact on graft function during the infectious episode but not on 2-year graft outcome.

Keywords Children · Kidney transplantation · Urinary tract infection · CAKUT · Outcome

Friederike Weigel and Anja Lehnhardt contributed equally to this work.

✉ Friederike Weigel
Friederike.Weigel@med.uni-jena.de

¹ Pediatric Nephrology, University Medical Center Jena, Kochstrasse 2, 07743 Jena, Germany

² Pediatric Nephrology, University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

³ Department of Pediatrics I, University Children's Hospital, Heidelberg, Germany

⁴ Pediatric Nephrology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁵ Children's Hospital Memmingen, Memmingen, Germany

⁶ Pediatric Nephrology, Children's Hospital St. Georg, Leipzig, Germany

⁷ Pediatric Nephrology, University Medical Center Bonn, Bonn, Germany

⁸ Department of Pediatrics I, University Medical Center Innsbruck, Innsbruck, Austria

⁹ Pediatric Nephrology, University Medical Center Münster, Münster, Germany

¹⁰ Department of Nephrology, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland

¹¹ Pediatric Nephrology, University Children's Hospital, Freiburg, Germany

¹² 2nd School of Medicine, University Hospital Motol, Charles University Prague, Prague, Czech Republic

¹³ Pediatric Nephrology, University Children's Hospital, Rostock, Germany

Abbreviations

AR	Acute rejection
CAKUT	Congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CRP	C-reactive protein
DMSA	Technetium-99m dimercaptosuccinic acid
ESRD	End-stage renal disease
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
fUTI	Febrile urinary tract infection
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
KTx	Kidney transplantation
SCr	Serum creatinine
VUR	Vesicoureteral reflux
VCUG	Voiding cystourethrography

Introduction

Kidney transplantation (KTx) is the preferred mode of renal replacement therapy (RRT) in children [1]. However, immunosuppressive treatment to prevent rejection comes at a price, and most transplant patients experience different kinds of infections, especially during the first year after transplantation. Studies of adult and pediatric cohorts have revealed that the most common forms of bacterial infection after KTx are urinary tract infections (UTIs) [2, 3], which seems to be lower after pediatric KTx compared with adults (15–33 % vs. 30–79 %) [4, 5]. The definition of UTI is inconsistent and ranges from asymptomatic bacteriuria to symptomatic, febrile UTI (fUTI) [6]. In particular, episodes with fever (fUTI) seem to be of relevance, as they can cause acute graft loss, result in renal scarring, and even lead to increased mortality of the transplanted patients [5, 7, 8].

Female gender, higher age, reflux kidney disease, and days of bladder catheterization have been shown to be relevant risk factors in adults [8, 9]. In children and adolescents, acknowledged risk factors for fUTI posttransplant are: urological causes of renal failure, indwelling catheters and stents, and history of pretransplant UTI [10–13]. As most data on UTIs after KTx are from retrospective single- or two-center studies, we conducted a multicenter, prospective observational study on fUTI within 14 centers of the German Society for Pediatric Nephrology (GPN) to obtain reliable data on incidence, risk factors, and outcome.

Methods**Patients**

The study enrolled 137 patients awaiting KTx aged 1–18 years from 14 GPN centers at time of listing for Eurotransplant after parental informed consent. Baseline demographic and epidemiological data (e.g., primary renal disease, gender, history of fUTI, operations on the urinary tract)

were collected retrospectively using a standardized questionnaire. Between November 2006 to 2009, 98 of these patients received a KTx and had a complete follow-up over 24 months. Only prospective data are presented. During the study period, clinical data were collected at 1, 6, 12, and 24 months. To evaluate the acute effect of fUTI on graft function, serum creatinine (SCr) values of the last visit before the fUTI, the highest level during infection, and level at first visit after the infection were recorded. Due to the study design, we could not determine whether antibiotic chemoprophylaxis had been given directly before or restarted after fUTI. The 6-, 12-, and 24-months visits provided information of dosage of immunosuppression either before or after an episode of fUTI. In five cases, no detailed data on antibiotic prophylaxis were available. Patients were divided according to primary renal disease into a group with congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT) ($n=39$; boys 32/girls 7) and a non-CAKUT ($n=59$; boys 26/girls 33) group.

Study definitions

Febrile UTI was defined as leukocyturia (white blood cells $>20/\mu\text{L}$ urine in clean-catch midstream urine or any number of white blood cells obtained from suprapubic aspiration or via urethral catheterization) in combination with fever $>38.5^\circ\text{C}$ or an increased C-reactive protein (CRP) $>25\text{ mg/L}$. In the absence of leucocyturia, bacterial growth of at least 10^5 bacterial colony forming units (cfu)/ml in combination with fever or increased CRP was specified as fUTI.

Statistical analysis

Data analysis was performed with SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) using two-sided tests. Kaplan–Meier statistics were used to describe fUTI-free survival rate after KTx. For statistical analyses with Wilcoxon signed-rank test, only data from the first fUTI were used. Univariate analysis of variance (ANOVA) was employed for variables believed to be associated with delayed graft function. To analyze the relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) at months 1, 6, 12, and 24; fUTI; absence of fUTI; and complications, such as acute rejection or viral infection, multivariate analysis with post hoc analysis was applied.

Results**Study population**

The study followed 98 patients for 24 months (boys 58/girls 40); two children were excluded due to graft loss caused by acute rejection and death related to chronic neutropenia.

Clinical characteristics of the study population including primary immunosuppression and antibiotic prophylaxis at 1-month follow-up are summarized in Table 1. A detailed description of the CAKUT group is shown in Table 2.

fUTI posttransplant

There were 38/98 patients (38.7 %) with at least had one fUTI; 4/38 (10.5 %) had their first fUTI within 4 weeks posttransplant, 14/38 (36 %) in months 2–6, 10/38 (26 %) in months 7–12, and 10/38 (26 %) in the second year. During the first 6 months, the risk for developing fUTI was the highest ($p=0.024$) compared with the remaining 18 months of the observation period. The primary renal disease had no influence on time lag between KTx and first fUTI (Fig. 1). In the group of children without antibiotic chemoprophylaxis, fUTI rate was not different from the group with chemoprophylaxis [6/16 (37.5 %) vs. 28/77 (36.4 %)], $p=0.93$.

Recurrent fUTI

A total of 59 fUTI episodes were recorded. Within the observation period, fUTI recurred at least once in 22/38 (58 %) patients. Of these 22 children, 12 (55 %) had more than two episodes, and 15 (68.2 %) had fUTI recurrence despite receiving antibiotic prophylaxis. The incidence of recurrent fUTI episodes was independent of primary renal disease (non-CAKUT 10/22 vs. CAKUT 12/22), gender (male 12/22 vs. female 10/22), surgery on the urinary tract pretransplant (no surgery 15/22 vs. surgery 7/22), and fUTI pretransplant (no fUTI 14/22 vs. fUTI 8/22). No differences were observed within the CAKUT group.

Microbial spectrum

In 55 patients (83 %), urine was collected by the clean-catch method, in four (6 %) via bladder catheterization, and in seven (11 %) the method was not documented. The most frequently isolated microorganisms in urine culture from patients with first fUTI posttransplant were *Escherichia coli* (8/38, 21.1 %), *Enterococcus* (5/38, 13.2 %), *Staphylococcus* sp. (4/38, 10.5 %), *Klebsiella* (3/38, 7.9 %), *Proteus* sp. (2/38, 5.3 %), and *Enterobacter* or *Micrococcus luteus*, respectively, in one case. Mixed bacterial growth was observed in 5/38 (13.2 %); in 7/38 (18.4 %), urine culture remained negative.

Treatment of fUTI

Treatment of fUTI was performed according to local guidelines. The majority of fUTI episodes (47/59, 79.6 %) resulted in inpatient treatment with antibiotics administered IV: 23/47 (48.9 %) received a combination of cephalosporin with ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ciprofloxacin, or

tobramycin. Two patients (4.2 %) were treated with ciprofloxacin in combination with tobramycin or vancomycin. Two patients were treated with gentamycin/tazobactam or vancomycin/meropenem, seven (14.9 %) received triple antibiotic therapy, 13 of 47 patients (27.6 %) were treated with a single dose of antibiotic IV [4/13 (31 %) cefuroxime, 4/13 (31 %) ciprofloxacin, 2/13 (15 %) ceftazidime, 3/13 ceftriaxone, cefotaxime or linezolid, respectively]; 12/59 (20.3 %) fUTI episodes were treated with antibiotics orally [ciprofloxacin 4/12 (33.3 %) and cefixime 2/12 (16.6 %)].

Risk factors for fUTI

Positive history for fUTI and underlying disease

Prior to KTx, 21.4 % of patients had fUTI. It was more frequent in patients with CAKUT than in those without (37.8 vs. 11.9 %, $p=0.005$). The incidence did not differ between boys and girls (24.6 vs. 17.9 %). Patients with a positive history for fUTI developed posttransplant fUTI more frequently than those who did not (15/21, 71 % vs. 23/77, 29 %, $p=0.001$). In the CAKUT group (boys 32/girls 7), the incidence of fUTI remained unchanged when comparing pretransplant [14/39 (37.8 %)] vs. posttransplant [19/39 (48.7 %)] ($p=0.01$). Within the CAKUT group, patients with posterior urethral valves more frequently developed posttransplant fUTI did than those without ($p=0.004$). In the non-CAKUT group (boys 33/girls 26), the incidence of fUTI increased significantly, from 7/59 (11.9 %) pretransplant to 19/59 (32.2 %) posttransplant ($p=0.01$).

Gender and age

Patients of both genders showed increased rates of fUTI posttransplant—20/58 boys (34.5 %) and 18/40 girls (45 %)—compared with the pretransplant period: 14/58 boys (24.1 %) and 7/40 girls (17.5 %). In the CAKUT group, 4/7 girls (57.1 %) and 15/32 boys (46.9 %) had fUTI ($p=0.46$), compared with 14/33 girls (42.4 %) and 5/26 boys (19.2 %) in the non-CAKUT group ($p=0.05$). The age at transplantation did not differ between boys and girls (median 10, range 1–18 vs. 12, 1–18 years); however, two different gender-related age peaks of first fUTI posttransplant were observed: median 4 years (range 1–20) for boys and 13.5 (3–18) years for girls ($p=0.002$; Fig. 2).

Surgical procedures

Prior to KTx, 20/98 (20.4 %) patients underwent surgery on the upper and lower urinary tract. Of these patients, 19/20 (95.0 %) had CAKUT as primary renal disease. More detailed information is shown in Table 3. Antirefluxive ureterocystoneostomy technique was performed in 86/98

Table 1 Characteristics of patients stratified according to presence or absence of febrile urinary tract infection (fUTI) after kidney transplantation (KTx)

	Total	fUTI	No fUTI	P value
Number of patients (%)	98	38 (38.8)	60 (60.1)	
Recipient age	9.82 ± 5.7	8.03 ± 6.1	10.95 ± 5.1	0.01
Gender				
Male	58	20 (34.5)	38 (65.5)	0.42
Female	40	18 (47.4)	22 (52.6)	0.30
fUTI prior to KTx	21 (21.4)	15 (71.4)	6 (28.6)	0.001*
Antibiotic prophylaxis prior to KTx	15 (15.3)	11 (73.3)	4 (26.7)	0.004*
CAKUT	11 (11.2)	8 (72.7)	3 (27.3)	0.073
Non-CAKUT	4 (4.1)	3 (75.0)	1 (25.0)	0.094
Primary renal disease				
CAKUT	39 (39.8)	19 (48.7)	20 (51.3)	0.14
Non-CAKUT	59 (61.2)	19 (32.7)	40 (67.8)	0.009*
Glomerulonephritis	22 (22.4)	4 (18.2)	18 (81.8)	0.004*
Nephronophthisis	11 (11.2)	3 (27.3)	8 (72.7)	0.227
HUS	5 (5.1)	3 (60.0)	2 (40.0)	1.0
ARPKD	8 (8.2)	3 (37.5)	5 (62.5)	0.727
Metabolic disorders	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	**
Other	11 (11.2)	6 (54.5)	5 (45.5)	1.0
Urological surgery prior to KTx	35 (35.7)	19 (54.3)	16 (45.7)	0.74
CAKUT	26 (26.5)	15 (57.7)	11 (42.3)	0.18
Non-CAKUT	9 (9.2)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.45
Antirefluxive implantation of ureter				
Modified Lich-Grégoire	66	28 (42.4)	38 (57.6)	0.30
Other	19	13 (68.4)	6 (31.6)	0.64
Immunosuppressive therapy				
Cyclosporine/MMF/prednisone	38	17 (44.7)	21 (54.3)	0.08
Tacrolimus/MMF/prednisone	31	7 (22.6)	24 (77.4)	0.05
Sirolimus/MMF/prednisone	15	8 (53.8)	7 (46.2)	0.09
Other	14	7 (50.0)	7 (50.0)	1.0
Antibiotic prophylaxis 1 month after KTx				
TMP/SMX	53	17 (32.1)	36 (67.9)	0.27
TMP	14	4 (28.6)	10 (71.4)	0.31
Cephalosporine	9	6 (66.7)	3 (33.3)	0.44
Ciprofloxacin	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1.0
Patients with acute rejection	35	14 (40.0)	21 (60.0)	0.83
Viral infection (CMV, EBV, BKV)	38	16 (42.1)	22 (57.9)	0.33

CAKUT congenital anomalies of kidney and urinary tract, HUS hemolytic-uremic syndrome, ARPKD autosomal recessive polycystic kidney disease, Other primary renal disease: Townes-Brooks syndrome, nephropathia of unknown origin, complication in the preterm period, feto-fetal transfusion syndrome, Alport syndrome, Denys-Drash syndrome, OEIS complex (omphalocele, bladder exstrophy, imperforate anus, spine defect), MMF mycophenolate mofetil, TMP trimethoprim, SMX sulfamethoxazole, CMV cytomegalovirus, EBV Epstein-Barr virus, BKV BK virus

*Significant, **not calculated

KTx (87.8 %), with the modified Lich-Grégoire technique in 66/98 (67.3 %). In 12 cases (12.2 %), the surgical procedure was not further specified. Indwelling bladder catheters were used in 80/98 (81.6 %) patients: 54/98 (55.1 %) transurethral, 26/98 (26.5 %) suprapubic; in ten (10.2 %), no catheter was placed; In eight (8.2 %), we had no detailed information.

Posttransplant, a double-J ureteral catheter was used in 72/98 patients, 11/98 had no double-J catheter, and 15/98 had no information. The surgical ureteral reimplantation procedure ($p=0.87$), type of urinary catheterization ($p=0.48$), or the use of double-J ureteral catheter ($p=0.33$) did not statistically affect the rate of fUTI.

Table 2 Specified primary renal disease of patients with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT)

Primary renal disease	Total	fUTI after KTx	No fUTI after KTx	P value
CAKUT	39 (39.8 %)	19 (48.7 %)	20 (51.3 %)	0.14
VUR	4 (10.3 %)	2 (50.0 %)	2 (50.0 %)	0.60
Renal dysplasia	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	13 (68.4 %)	1.00
Urethral valve	13 (33.3 %)	10 (76.9 %)	3 (23.1 %)	0.004*
Malformation of lower and upper urinary tract	3 (7.7 %)	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	1.00

fUTI febrile urinary tract infection KTx kidney transplantation VUR vesicoureteral reflux

*Significant

Outcome

Influence of fUTI on allograft function

SCr significantly increased during fUTI, from 74.8 ± 51.8 to 114.7 ± 71.4 $\mu\text{mol/L}$, ($p < 0.001$) and returned to baseline levels (79.2 ± 57.3 $\mu\text{mol/L}$) after treatment. During fUTI, there was no significant difference in the change (Δ) of eGFR in patients with or without fUTI (16.2 ± 19 ml/min/1.73 m² vs. 20.1 ± 25 ml/min/1.73 m²) ($p = 0.1$) (Fig. 3). In the entire cohort, eGFR significantly decreased from 79.3 ± 28.7 ml/min/1.73 m² at month 1 to 61.3 ± 20.9 ml/min/1.73 m² at year 2 posttransplant ($p = 0.04$). This declining renal graft function was statistically independent of fUTI, viral infections, urinary tract surgery, mode of immunosuppressive treatment, or demographic risk factors of gender and age. Using multivariate regression analysis, only the incidence of acute rejection (AR) episodes showed a significant negative impact on graft function (Table 4).

Discussion

This is the first multicenter study prospectively evaluating incidence, risk factors, and outcomes of fUTI after pediatric KTx. We confirm a high incidence of fUTI after KTx, interestingly not only in patients with CAKUT, who traditionally have a higher incidence of fUTI prior to KTx. Febrile UTI was accompanied by acute morbidity and graft dysfunction but did not have a negative impact on the 2-year graft-survival outcome.

Febrile UTIs represent one of the most common complications contracted by renal allograft recipients in the posttransplant period, although prospective multicenter studies have not been published to date. In retrospective investigations, moderate to severe fUTIs are reported in 17–32 % of children following KTx during a follow-up period of 54 and 18 months, respectively [10, 14]. The incidence of fUTI observed in our prospective study was slightly higher, at 38.7 %.

Several studies have shown a predominance of fUTI during the early posttransplant period, which is likely to be caused by

more intensive immunosuppressive therapy and postinterventional instrumentation of the urinary tract [11, 12]. Data presented herein are in accordance with these observations and show that almost half of the patients experienced fUTI within the first 6 months posttransplant. The rate of recurrence was lower than described in the retrospective study by Silva et al. (58 % vs. 72 %) [15]. Interestingly, fUTI occurred despite antibiotic prophylaxis in most children investigated, which suggests that antimicrobial prophylaxis has a limited effect on the occurrence of fUTIs. Data available in the literature on this topic are conflicting, and the use of antimicrobial prophylaxis in clinical practice remains a matter of debate [11, 12, 16–18].

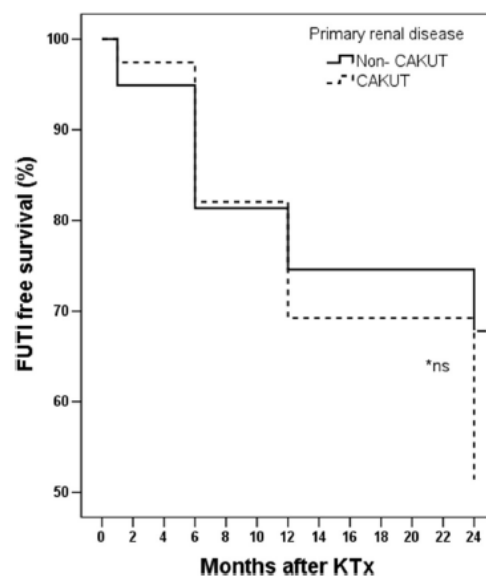
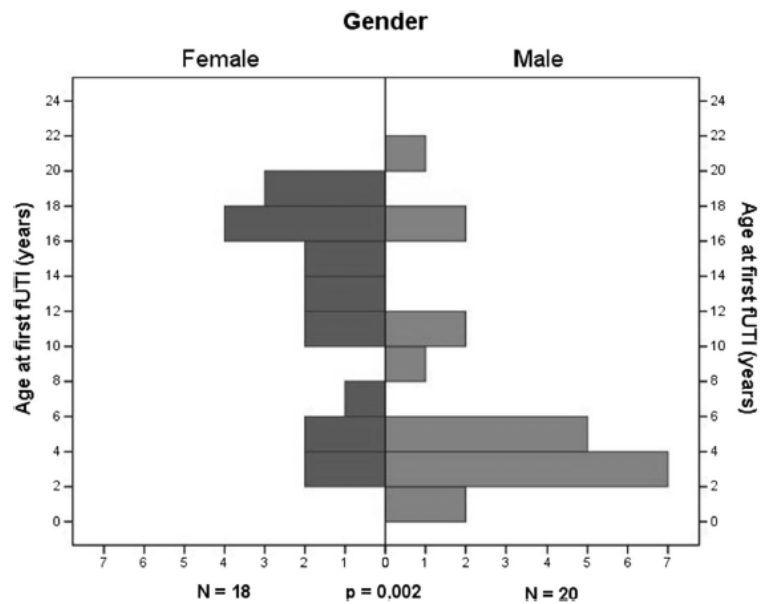


Fig. 1 No significant influence of primary renal disease (CAKUT vs. non-CAKUT) on fUTI after KTx (Kaplan-Meier analysis). CAKUT congenital anomalies of kidney and urinary tract, fUTI febrile urinary tract infection, KTx kidney transplantation, ns not significant

Author's personal copy

Pediatr Nephrol

Fig. 2 Gender-specific age peaks at first fUTI are significantly different. fUTI febrile urinary tract infection



With our prospective study, we confirm a positive history of fUTI, which occurred more frequently in CAKUT patients, as a risk factor. However, it is an important observation that after KTx, CAKUT itself is not a risk factor for fUTI. Of the CAKUT group, patients with posterior urethral valves were at particular risk, which has previously been described in the retrospective study by Mochon et al. [19].

Regarding gender and age as risk factors, Silva et al. found that girls did not have an increased risk for fUTI posttransplant compared with boys [10]. This is in contrast to John et al., who previously reported a high prevalence of fUTI in children after KTx and especially in girls [13]. We did not observe an overall

gender-specific difference; however, it is remarkable that fUTIs in girls occurred significantly later in girls, possibly aggravated by sexual activity. The reason boys experience their first UTI at a younger age might relate to their underlying disease. As no routine assessment of possible dysfunctional voiding or residual postvoid urine was performed in our study, we cannot comment on these as possible risk factors in our cohort [20].

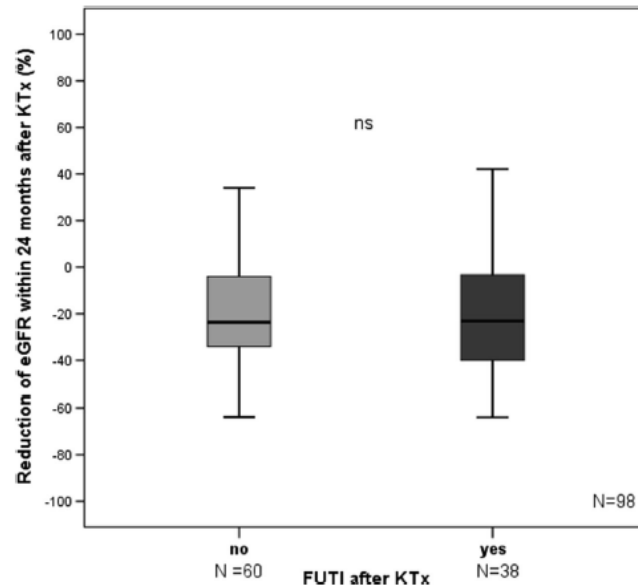
The impact of posttransplant fUTI on graft function in the pediatric population is not well understood [21]. Previous studies suggest that fUTI predisposes the development of acute rejection [22]. However, in our study, although a transient decline in renal

Table 3 Surgery on upper and lower urinary tract prior to kidney transplantation (KTx) in patients with congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT)

Primary renal disease	Total	No surgery	Ureter-neoimplantation/antireflux surgery	Bladder augmentation	External urinary diversion
VUR	4 (10.0 %)	1 (25.0 %)	3 (75.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Renal dysplasia	19 (48.0 %)	15 (78.9 %)	2 (10.5 %)	1 (5.3 %)	1 (5.3 %)
Urethral valve	13 (33.3 %)	3 (23.1 %)	3 (23.1 %)	3 (23.1 %)	4 (30.8 %)
Combined malformation of upper and lower urinary tract	3 (7.7 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	0 (0.0 %)
Total	39 (100.0 %)	20 (51.3 %)	9 (23.1 %)	5 (12.8 %)	5 (12.8 %)

VUR vesicoureteral reflux

Fig. 3 No significant influence of fUTI on graft function 24 months after KTx. (fUTI febrile urinary tract infection, KTx kidney transplantation, ns not significant)



function occurred during infection, fUTIs were not associated with an accelerated decline of graft function, as described previously [7, 23]. It will be interesting to evaluate a longer follow-up of our cohort, as a negative influence of fUTI on allograft dysfunction might still develop later.

Several limitations of this study need to be addressed: Although a standardized data acquisition sheet was used, documentation of medical history—and especially management by the physicians in charge—were heterogeneous. Although a substantial number of children with KTx were included, 98 patients does not provide sufficient power to demonstrate significant changes in the incidence of renal graft dysfunction. Dupont et al. previously showed that patients posttransplant with recurrent fUTI developed renal scarring in up to 43 % of cases [6]. We did not evaluate renal damage after fUTI with, for example, Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc -DMSA) scans, nor did we perform routine voiding cystourethrography (VCUG). From a methodological point of view, it was possibly inappropriate to include urine samples from patients pretreated with antibiotics, as this may have biased the detection of causative bacteria.

In conclusion, we confirm a high prevalence of fUTI after pediatric KTx, not just in CAKUT patients and independent of microbial prophylaxis. Children with fUTI before transplantation and boys with urethral valves have a higher risk for fUTI. The gender-specific age pattern observed in our study

can help define individual risk profiles. Febrile UTI leads to acute allograft dysfunction but does not negatively affect graft function within 2 years after KTx. Long-term data beyond 2 years on renal function after fUTI are needed—ideally in combination with DMSA or magnetic resonance imaging (MRI), VCUG in recurrent fUTI, and functional bladder assessment—to further improve management.

Table 4 Analysis of different events and their influence on estimated glomerular filtration rate (eGFR) 24 months posttransplant.

Events	Standard error	T test	P value
fUTI	3.754	1.11	0.27
Recurrent fUTI	5.947	-0.16	0.87
Acute rejection episode	4.028	-4.70	0.000*
Viral infection	3.963	0.51	0.60
Surgery on urinary tract	5.567	-0.53	0.96
Change of immunosuppression	5.084	-1.04	0.30
Patient-related risk factors			
Gender	7.928	0.69	0.49
Age at first fUTI	1.594	-1.62	0.11
Age at KTx	1.557	0.46	0.65
Primary renal disease	7.537	-0.89	0.38

ANOVA analysis of variance, fUTI febrile urinary tract infection, KTx kidney transplantation

*Significant

Acknowledgments This study was supported by the German Society of Pediatric Nephrology (GPN).

Compliance with ethical standards The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Friedrich-Schiller-University Jena and the respective Ethics Committees of each contributing center. All patients were enrolled at time of listing for Eurotransplant after parental informed consent.

Conflict of interests The authors declare there are no conflicts.

References

- McDonald SP, Craig JC (2004) Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350:2654–2662
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A (2006) Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transpl* 20:401–409
- Mueller T, Resinger C, Ruffingshofer D, Arbeiter K, Balzar E, Aufricht C (2003) Urinary tract infections beyond the early posttransplant period in pediatric renal graft recipients. *Wien Klin Wochenschr* 115:385–388
- Mencarelli F, Marks SD (2012) Non-viral infections in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 27:1465–1476
- Chuang P, Parikh CR, Langone A (2005) Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transpl* 19:230–235
- Sharifian M, Rees L, Trompeter RS (1998) High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 13:432–435
- Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P (2007) Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation* 84:351–355
- Pelle G, Vinmont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A (2007) Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 7:899–907
- Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberu J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE (2010) Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 42:280–281
- Silva A, Rodig N, Passerotti CP, Recabal P, Borer JG, Retik AB, Nguyen HT (2010) Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol* 184:1462–1467
- Feber J, Spatenka J, Seeman T, Matousov K, Zeman L, Dusek J, Moravsek J, Janda J, Barrowman NJ, Guerra L, Leonard M (2009) Urinary tract infections in pediatric renal transplant recipients—a two center risk factors study. *Pediatr Transplant* 13:881–886
- Esezobor CI, Nourse P, Gajjar P (2012) Urinary tract infection following kidney transplantation: frequency, risk factors and graft function. *Pediatr Nephrol* 27:651–657
- John U, Kemper MJ (2009) Urinary tract infections in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 24:1129–1136
- Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Derakhshan A, Basiratnia M, Hoseini Al-Hashemi G, Fallahzadeh MA, Mahdavi D, Malek-Hosseini SA (2011) Urinary tract infection after kidney transplantation in children and adolescents. *Iran J Kidney Dis* 5:416–419
- Silva C, Afonso N, Macario F, Alves R, Mota A (2013) Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 45:1092–1095
- John U, Everding AS, Kuwertz-Broking E, Bulla M, Muller-Wiefel DE, Misselwitz J, Kemper MJ (2006) High prevalence of febrile urinary tract infections after paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 21:3269–3274
- Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG (1990) A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 89:255–274
- Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR (2013) Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 18:195–204
- Mochon M, Kaiser BA, Dunn S, Palmer J, Polinsky MS, Schulman SL, Flynn JT, Baluarte HJ (1992) Urinary tract infections in children with posterior urethral valves after kidney transplantation. *J Urol* 148:1874–1876
- Chang SJ, Tsai LP, Hsu CK, Yang SS (2015) Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol* 30:1131–1137
- Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC (2007) Effects of urinary tract infection on outcomes after renal transplantation in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:100–106
- Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, August P, Suthanthiran M, Muthukumar T (2013) Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 96:732–738
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B (2004) Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 4:378–383

5 Diskussion

Nach erfolgreicher Nierentransplantation im Kindesalter ist das vorrangige Ziel, die Transplantatfunktion weit in das Erwachsenenalter zu erhalten, um so eine gute kognitive, körperliche und auch soziale Entwicklung des Patienten zu gewährleisten. Eine Retransplantation nach NTx - Verlust führt zu einem zunehmenden Abstoßungsrisiko des neu transplantierten Organs (Heaphy et al 2014, Graves und Fine 2016). Auf Grund der deutlich höheren Lebenserwartung der pädiatrischen Patienten bei einer im besten Fall zu erwartenden Transplantatfunktion von ca. 20 Jahren sind Retransplantationen jedoch unvermeidlich (Arendonk et al 2014). Eine Maximierung des Langzeittransplantatüberlebens ist das Ziel der aktuellen Forschungen auf dem Gebiet der pädiatrischen Nierentransplantation. In Studien sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter stellten neben akuten und chronischen Rejektionen sowohl bakterielle als auch virale Infektionen ein Risiko für das Patienten- und Transplantatüberleben dar (Dharnidarka et al 2007). Febrile Harnwegsinfektionen können durch Narbenbildung im Nierenparenchym für eine verminderte Nierenfunktion verantwortlich sein (Mencarelli und Marks 2012). Dieses prospektive Register hat zum Ziel, Aussagen über den Einfluss von fHWI auf die NTx - Funktion zu treffen und Risikofaktoren für die Entwicklung von fHWI zu detektieren.

5.1 Studienpopulation

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung entsprechen im Hinblick auf das Alter zur Transplantation, dem Geschlechterverhältnis und der nephrologischen Grunderkrankung den epidemiologischen Erhebungen anderer Studien (Feber et al 2009, Fallazadeh et al 2011, NAPRTCS 2014). Der entscheidende Vorteil dieses Registers gegenüber anderen Studien, die den Einfluss von fHWI auf das Nierentransplantat untersuchten, ist die Rekrutierung der Patienten aus 14 europäischen Zentren (Erlangen, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Innsbruck, Jena, Köln, Leipzig, Memmingen, Münster, Prag, Rostock, Zürich). Hierdurch wurde es möglich, über einen kurzen Rekrutierungszeitraum prospektiv eine aussagekräftige Anzahl von Patienten zu erfassen. Gerade in monozentrischen Studien ist das Risiko eines Zentrumsbias hoch und die Zeitspanne der Datenerfassung auf Grund niedriger Patientenzahlen deutlich länger (Feber et al 2009, Esezobor et al 2012). Das hat zur Folge, dass beispielsweise das operative Vorgehen zur Transplantation

oder das Immunsuppressive Regime auf Grund sich über die Zeit wandelnder Prozedere inhomogener ist. Da das Design des Registers sich auf die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie stützt (Transplantationsstandards des Arbeitskreises „Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter“ der GPN), war ein weitestgehend standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen vor und nach Nierentransplantation zu erwarten. Dennoch werden einige Untersuchungen wie z. B. die DMSA- Szintigrafie oder das MCU/MCS nach fHWI nicht in jedem Zentrum zwingend durchgeführt, so dass zum Teil inkomplette Datensätze vorlagen, die eine statistische Auswertung zu Fragestellungen nach der Narbenbildung durch fHWI im Transplantat oder den Risikofaktor eines VUR des NTx nicht ermöglichten.

5.2 febrile Harnwegsinfektion nach Nierentransplantation

Im Verlauf von 24 Monaten nach NTx erkrankten 38,7 % der Patienten an mindestens einer febrilen Harnwegsinfektion. Wie auch in retrospektiven Studien bereits gezeigt, ist die vulnerabelste Phase für fHWI innerhalb der ersten 6 Monate nach NTx zu sehen. Dies lässt sich anhand unserer Daten bestätigen. In 48 % der Fälle trat die erste fHWI in unserem prospektiven Register in diesem Zeitraum auf (Esezobor et al 2012, Ferber et al 2009). Eine in diesem Zeitraum durchgeführte Chemoprophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol scheint hierauf keinen Einfluss gehabt zu haben. Die Grunderkrankung beeinflusste den Zeitpunkt des Auftretens der ersten fHWI nicht.

Weitere prospektive Studien im Kindesalter zur Inzidenz der fHWI liegen aktuell nicht vor.

In retrospektiven pädiatrischen Studien zeigte sich eine Inzidenz von 17 % in 54 Monaten (Fallazadeh et al 2011) bis maximal 28 % in lediglich 36 Monaten, wobei 76 % der HWI in den ersten 12 Monaten aufgetreten waren (Ferber et al 2009). Die höhere Inzidenz von 28 % in nur 36 Monaten kann durch das Zusammenfassen von fHWI und Infektionen des unteren Harntraktes im Sinne einer Cystitis erklärt werden. Umso eindrücklicher ist die Inzidenz von 39 % fHWI über 24 Monate in unserem prospektiven Register, zumal auf Grund der Definition von fHWI in unserem Register Cystitiden nicht berücksichtigt wurden. Zu der Inzidenz von Cystitiden während des Beobachtungszeitraums kann keine Aussage getroffen werden, da sie primär nicht erfragt wurden. Zum Teil erfolgte zwar eine Dokumentation von Cystitiden, bei

Nichterfüllung der Kriterien einer fHWI wurden diese aber nicht erfasst. Einige fHWI wurden ambulant behandelt, so dass eine Auswertung der Urinkultur oder eine Bestimmung der Kreatininkonzentration im Serum nicht möglich war. Durch die hierdurch fehlenden Angaben wurden diese Episoden ebenfalls nicht in unser Register aufgenommen. Die von uns erfaßte Inzidenz wäre ohne Ausschluss dieser Fälle noch um etwa 20 % höher gewesen. Deutlich niedriger ist die Inzidenz der fHWI mit 17 % in der Studie von *Fallazadeh* in der 138 Patienten < 19 Jahren über einen Zeitraum von im Median 54 Monaten nach NTx retrospektiv analysiert wurden (Fallazadeh et al 2011). In dieser Studie entschied man sich dafür, fHWI die innerhalb des ersten Monats nach NTx auftraten, nicht zu erfassen, da in diesem Zeitraum eine antibiotische Infektionsprophylaxe durchgeführt wurde. Die niedrigere Inzidenz der fHWI ist sicher durch dieses Vorgehen mitbegründet. In unserem Register wurden auch fHWI aus diesem Zeitraum eingeschlossen, machen aber in unserem Patientenkollektiv nur einen Anteil von 10 % der gesamten fHWI aus. Wie bereits in anderen Studien gezeigt, treten in den ersten Monaten nach NTx fHWI signifikant häufiger auf als in den folgenden Monaten (Pelle et al 2007, Silva et al 2010).

Die Patientenzahl unseres Registers machte es nicht möglich, eine exakte Aussage zur Effektivität der Chemoprophylaxe im Bezug auf eine Reduktion der fHWI zu treffen. Sie scheint aber hierauf, wie ebenfalls von *Esezobor* beschrieben, keinen Einfluss zu haben (Esezobor et al 2012). Das Risiko für fHWI in der frühen Posttransplantationsperiode ist durch die höhere Dosierung der Immunsuppression, notwendige operative Eingriffe am Harntrakt und die häufigeren Episoden von akuten Rejektionen und deren Therapie erhöht (Alangaden et al 2006). Im Vergleich der Patienten mit und ohne CAKUT konnte jedoch kein Unterschied bezüglich des Zeitpunktes der ersten fHWI ermittelt werden, obwohl Patienten mit CAKUT ein höheres Risiko für Operationen am Harntrakt nach NTx aufweisen. Auch in den folgenden Monaten und Jahren stieg die Zahl der fHWI kontinuierlich an und erreichte kein stabiles Plateau bis zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung. Bereits *John* und *Kemper* zeigten ebenfalls, dass in der späten Postransplantationsperiode mit dem Risiko von fHWI gerechnet werden muss (John und Kemper 2009). Dies ist zu bedenken um auch im weiteren Verlauf fHWI unverzüglich zu diagnostizieren und zu behandeln.

5.3 Rezidivierende fHWI

Allein innerhalb der beobachteten 24 Monate nach NTx erkrankten 58 % (n=23) der Patienten an einer zweiten fHWI, 31 % (n=12) von ihnen erlitten mehr als ein Rezidiv. Damit liegt die Zahl der Rezidive, trotz des kürzeren Beobachtungszeitraums, deutlich über der in der Literatur angegebenen 28 – 43 % (Sharifian et al 1998, Silva et al 2010). Die Ursache hierfür liegt möglicherweise in der prospektiven Erfassung im Register begründet, die eine erhöhte Sensibilisierung der teilnehmenden Zentren für die Diagnostik von fHWI bewirken könnte. Die Rate an Rezidiven konnte in keinen Zusammenhang gestellt werden mit dem Geschlecht, Operationen am Harntrakt vor NTx und der Applikation einer Reinfektionsprophylaxe. Patienten mit CAKUT haben auf Grund des gestörten Harnabflusses ein generell erhöhtes Risiko für fHWI (Becknell et al 2012). Ebenfalls sind rezidivierende fHWI bei diesen Patienten häufig. Dennoch zeigte sich kein Einfluss der Grunderkrankung auf die Rate an Rezidiven. Auch stellte das Auftreten von fHWI vor NTx kein Risiko für rezidivierende fHWI nach NTx dar. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wurde in einer retrospektiven Studie an 62 Kindern über einen Zeitraum von 37 Monaten ein Zusammenhang zwischen rezidivierenden fHWI und bereits vor NTx stattgehabten fHWI gesehen (Esezobor et al 2012). Die Ursache hierfür wurde im rezidivierenden Auftreten von fHWI bei Patienten mit CAKUT gesehen, deren Harntraktanomalie auch nach NTx weiterhin bestand. Dieser Einfluss konnte nicht bestätigt werden, da gerade auch Patienten mit anderen Grunderkrankungen eine signifikante Zunahme von fHWI nach NTx aufwiesen, die unter Immunsuppression ebenfalls häufig zu Rezidiven neigen.

5.4 Mikrobiologisches Spektrum

Der Goldstandard der Uringewinnung ist die Suprapubische Blasenpunktion. Da sie ein invasives und schmerzhaftes Verfahren darstellt, tritt diese Diagnostik bei erreichter Kontinenz des Kindes in den Hintergrund (Badiee et al 2014). Die Uringewinnung erfolgt dann üblicherweise als gesäuberter Mittelstrahlurin. Diese Methode ist bei einem kontinenten Kind und regelhafter Durchführung hinsichtlich der mikrobiologischen Diagnostik als gut beurteilbar zu werten (LaRocco et al 2016). In unserem Register wurde in 83% der Fälle der Urin mittels gesäuberten Mittelstrahlurins gewonnen und spiegelt das Patientenalter in unserer Kohorte zum Zeitpunkt der NTx wider. Eine Mischkultur bestand bei lediglich 13% der Urinkulturen. Die Auswertung des mikrobiologischen Spektrums der 1. fHWI zeigte ein deutlich

geändertes Keimspektrum im Vergleich zu pädiatrischen Patienten ohne nephrologischer Grunderkrankung (Zork 2005, Hanna-Wakim et al 2015). Obwohl unvermindert *Escherichia coli* das Hauptpathogen darstellt, wurde es nur in 21 % der positiven Urinkulturen nachgewiesen, gefolgt von *Enterokokken* (13 %), *Staphylokokken* (10 %), *Klebsiellen* (8 %) und *Proteus sp.* (5 %). Dieses Keimspektrum der fHWI nach NTx ist bereits aus anderen Studien bekannt (Parapiboon 2012, Pelle et al 2007). Die Immunsuppression, der häufige Einsatz von Antibiotika und bestehende Harntraktanomalien begünstigen die Kolonisation von in der Normalpopulation selteneren Erregern für fHWI (Mencarelli und Marks 2012). Der Einfluss der Immunsuppression auf das im Vergleich zur Normalpopulation geänderte Keimspektrum wurde in einer retrospektiven Studie an 172 erwachsenen Nierentransplantatempfängern untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass mit verminderter Immunsuppression und beendeter Reinfektionsprophylaxe 12 Wochen nach NTx die Zahl der durch *Escherichia coli* verursachten fHWI wieder deutlich anstieg und Infektionen durch z.B. *Enterokokken* und *Klebsiellen* rückläufig waren (Pelle et al 2007).

5.5 Risikofaktoren für fHWI nach NTx

Infektionen im Allgemeinen, aber speziell fHWI, sind eine der Hauptursachen für eine Hospitalisierung nach NTx sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter (Dharnidarka et al 2007). Neben einer Einschränkung der Lebensqualität durch Krankenhausaufenthalte stellen diese aber auch ein zusätzliches Risiko für Folgeerkrankungen und daraus resultierenden notwendigen Behandlungen dar. Inwieweit bakterielle Infektionen die Hauptursache für das Versterben nach NTx sind, wurde bisher nur in Studien an Erwachsenen untersucht und wird kontrovers diskutiert (Pourmand et al 2006, Prakash et al 2012). Demzufolge ist eine Definition von Risikofaktoren für fHWI unabhängig von einem möglichen Einfluss auf die Nierenfunktion des transplantierten Organs sinnvoll, die sich im Wesentlichen auf fHWI vor NTx, Alter und Geschlecht, Operationen am Harntrakt und Grunderkrankung beziehen.

5.5.1 fHWI vor NTx

Bereits vor Nierentransplantation traten bei 21 % der Patienten fHWI auf. Damit liegt die Inzidenz weit über der normalen pädiatrischen Population, die mit 7 % der Mädchen und 2 % der Jungen bis zum Schulalter beschrieben wird (Montini et al 2011, Becknell et al 2015). Von den Patienten mit einer fHWI vor NTx lag bei 66 % der Patienten eine CAKUT zugrunde. Dieses Ergebnis belegt das generell höhere Risiko für fHWI bei Vorliegen einer Harntraktanomalie wie auch *Becknell* zeigte und erklärt die deutlich erhöhte Inzidenz von fHWI vor NTx in unserem Register (Becknell et al 2012). Patienten, die bereits vor NTx eine fHWI erlitten, haben auch nach NTx ein gleichbleibend erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen. Damit entsprechen die hier ermittelten Ergebnisse denen anderer Studien unabhängig vom Alter der nierentransplantierten Patienten (Feber et al 2009, Silva et al 2009, Sorto et al 2010).

5.5.2 Grunderkrankung

Das Risiko für das Auftreten von fHWI nach NTx zeigt in unserem Register keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die Grunderkrankung. Dies wurde auch in der bereits beschriebenen retrospektiven Studie mit 138 Kindern von *Fallazadeh* gesehen. Von den 24 Patienten mit fHWI in dieser Studie hatte knapp die Hälfte der Kinder (42 %) keine Harntraktanomalie. Lediglich Patienten mit neurogener Blasenentleerungsstörung hatten ein im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen erhöhtes Risiko für fHWI (Fallazadeh et al 2011). Im Gegensatz dazu wurde in anderen pädiatrischen Studien die CAKUT als Risikofaktor für posttransplant fHWI gesehen (Silva et al 2010, Ferber et al 2009, Sorto et al 2010). Der Einfluss eines VUR in die in situ verbliebenen nativen Nieren auf die Inzidenz von fHWI nach NTx ist unklar. In einer Studie an 147 Kindern nach NTx führte der VUR in die nativen Nieren nicht zu einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen. Hierbei wurde aber nicht unterschieden, ob es sich um fHWI oder um Bakteriurien handelte. (Sharifian et al 1998). Wohingegen in einer Untersuchung an 62 erwachsenen Nierentransplantatempfängern Patienten mit VUR in die nativen Nieren zwar eine erhöhte Inzidenz für fHWI hatten, diese Infektionen aber nicht zu einer reduzierten Nierentransplantatfunktion im Langzeitverlauf führten (Kara et al 2016). Trotz dieser Studie spielt in Untersuchungen an Erwachsenen auf Grund des anderen Spektrums der Grunderkrankungen mit vorwiegend Diabetischer Nephropathie, arterieller Hypertonie, Glomerulonephritiden und interstitieller Nephritis die Anomalien des

Harntraktes und der Nieren keine Rolle. Patienten mit und ohne CAKUT weisen ein annähernd gleich hohes Risiko für fHWI nach NTx auf. Wenn man die Gruppe der CAKUT – Patienten aber bezüglich ihrer Diagnose oder dem Auftreten von fHWI vor NTx weiter spezifiziert, hatten Kinder mit CAKUT, die bereits vor NTx an einer fHWI erkrankten häufiger als andere CAKUT - Patienten eine fHWI nach NTx. Desweiteren war das Risiko für CAKUT - Patienten mit einer subvesikalen Obstruktion erhöht. Dem zugrunde liegt der Pathomechanismus, dass infolge einer Urinstase und damit gestörten Clearancefunktion Harnwegsinfektionen begünstigt werden. So konnte in einer retrospektiven Studie an 301 erwachsenen Patienten gezeigt werden, dass bei der Gruppe von 71 Patienten mit einer Harntraktanomalie (22 % mit Verengung der Harnröhre, 25 % mit Prostata - Hypertrophie, 22 % Blasendysfunktion, 15 % Inkontinenz, 16 % Andere) nach NTx signifikant häufiger fHWI auftraten. Auch wenn diese Patienten keine angeborene subvesikale Obstruktion aufwiesen, kann aufgrund der Daten bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten belegt werden, dass Patienten mit einer subvesikalen Obstruktion oder aber auch durch Prostata-Hypertrophie bedingter sekundärer subvesikaler Obstruktion einer besonderen Gefährdung unterliegen (Ariza-Herdia et al 2013, Mochon et al 1992, Ferber et al 2009).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass für Patienten mit einer CAKUT das Risiko an einer fHWI zu erkranken nach NTx im Vergleich zum Zeitraum vor NTx unverändert ist. Auf Grund der Zunahme an fHWI nach NTx in der Gruppe ohne CAKUT, stellt der Oberbegriff CAKUT allein keinen Risikofaktor mehr dar. Betrachtet man aber die Gruppe der CAKUT-Patienten in Hinblick auf die spezifische Diagnose und einer Historie für fHWI zeigen sich zwei Subgruppen nach NTx als für fHWI besonders gefährdet: Kinder mit bereits vor NTx positiver Anamnese für Harnwegsinfektionen und Patienten mit einer Subvesikalen Obstruktion. Bei letzteren muss die, trotz operativer Behebung des Abflusshinderniss, dauerhafte Schädigung der Harnblase mit daraus resultierender gestörter Miktion als Ursache gesehen werden. Inwieweit die spezifische Immunologie der Patienten und mögliche reduzierte Abwehr gegen Uropathogene bei den Kindern mit fHWI vor und nach NTx eine Rolle spielt, kann nur vermutet werden (Hannan et al 2012, Ragnarsdottir 2011). Diesen beiden Gruppen sollte nach NTx eine besondere Aufmerksamkeit bezüglich einer fHWI zuteil werden. Dass ein VUR in das Nierentransplantat ein Risiko für fHWI darstellt, wurde bereits beschrieben. Anhand der in unserem Register erhobenen Daten können wir aber

keine Aussage zur Häufigkeit eines VUR nach NTx treffen. Da es sich bei der Diagnostik eines VUR um einen, wenn auch nur minimalinvasiven Eingriff, handelt, wird eine Refluxprüfung nach NTx nicht regelhaft durchgeführt. Nach einer fHWI oder rezidivierenden fHWI wird der Ausschluss eines VUR empfohlen. Eine konsequente Diagnostik bei allen Patienten mit fHWI fand aber nicht statt. Nur bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten unseres Registers erfolgte zu dieser Fragestellung eine Untersuchung.

5.5.3 Operationen vor und operatives Regime zur NTx

Operative Interventionen am Harntrakt sowie Fremdkörper wie bspw. Stents sind mit einem erhöhten Risiko von HWI verbunden. Vor NTx hatten 35/98 Patienten einen operativen Eingriff am Harntrakt. Es ist nicht verwunderlich, dass diese in $\frac{3}{4}$ der Patienten (74 %) die Gruppe der CKAUT betrafen. Im Vordergrund standen Patienten mit Antirefluxplastik (38 %), Blasenaugmentation (19 %) und externe Harnableitungen (19 %). Operative Eingriffe vor NTx hatten lediglich 9 Patienten ohne CAKUT. Diese betrafen vor allem die Nephrektomie der Eigennieren (55 %) und Korrekturen am Genitale (z.B. Zirkumzision, Hypospadie-Korrektur). In retrospektiven Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Operationen am Harntrakt und einem ansteigenden Risiko für fHWI nach NTx gesehen (John et al 2009, Silva et al 2010). Hierbei ist aber zu bedenken, dass in diesen Studien ebenfalls ein Großteil der Patienten die operativen Eingriffe aufgrund ihrer Grunderkrankung des CAKUT-Formenkreises hatten. Diese stellten, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, eine Risikogruppe für fHWI nach NTx in den Untersuchungen von *John et al.* dar. In unserem Register waren Patienten mit operativen Eingriffen vor NTx nicht signifikant häufiger von fHWI nach NTx betroffen. Ursächlich hierfür ist möglicherweise die in der Gesamtzahl ansteigende Inzidenz für fHWI auch bei Patienten ohne Voroperationen. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass diese Operationen indiziert sind, um die gestörten Harnabflussverhältnisse bei bestehenden Anomalien des Harntraktes vor NTx zu korrigieren um so das Risiko für fHWI zu reduzieren (Bilginer et al 2008, Sager et al 2011).

Ob die Inzidenz der fHWI nach NTx ohne Operationen am Harntrakt vor NTx höher wäre, bleibt spekulativ, denn vergleichende Studien hierfür, vor allem in der pädiatrischen Nierentransplantation liegen nicht vor. Weitere Daten zu dem Einfluss

von Operationen am Harntrakt vor NTx sind in der Literatur kaum vorhanden und lassen sich nur schwer auf unsere Ergebnisse und unser Studiendesign übertragen. Das operative Vorgehen zur NTx war trotz Teilnahme 14 verschiedener Kindertransplantationszentren homogen. Die Ureterozystostomie wurde bei 86/98 Kindern (88 %) mit modifizierter Technik nach Lich- Gregoir durchgeführt. Ziel ist dabei, eine antirefluxive Implantation des Harnleiters zu erreichen um einen VUR in das NTx zu vermeiden. In einer Studie an 646 erwachsenen Nierentransplantatempfängern wurde ebenfalls diese Technik angewandt. Vor Entlassung in die ambulante Weiterbetreuung nach NTx wurde eine Protokoll- MCU durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 40,7 % der Patienten ein VUR (überwiegend Grad II) in das Transplantat. Ein VUR war bei Lebendspende- Transplantation und bei erfahrenen Chirurgen (NTx > 30) seltener (Margreiter et al 2013).

Inwieweit der Spendermodus als auch die operativen Fertigkeiten Einfluss auf die Inzidenz der fHWI in unserem Register hatten, konnten wir auf Grund des Registerdesigns nicht untersuchen. Bei der Mehrzahl der Kinder (72/98) wurde als vesicoureteraler Stent ein Double-J-Katheter eingebracht. Auf Grund dessen war eine vergleichende statistische Auswertung bezüglich der Reduktion von fHWI durch diese OP- Technik bzw. Fremdkörper nicht möglich. Das postoperative Management der Harnableitung mittels suprapubischem Blasenkatheters oder transurethralem Katheter hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz der fHWI. Dennoch ist gerade bei pädiatrischen Patienten unter Immunsuppression, von einem erhöhten Infektionsrisiko bei einliegendem Fremdmaterial auszugehen. Eine Zunahme der Inzidenz von fHWI nach NTx bei Verwendung von Blasenkathetern wurde beschrieben (Sorto et al 2010). Ebenfalls werden Stents und deren Liegedauer als verantwortlich für fHWI gesehen (Parapiboon et al 2012, Wilson et al 2013). Um spezifischere Aussagen für pädiatrische Patienten treffen zu können, ist auf Grund der niedrigeren Patientenzahl und dem standardisierten operativen Regime zur Transplantation eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kindernephrologie und den Transplantationschirurgen notwendig.

5.5.4 Geschlecht und Alter

Betrachtet man ausschließlich den Einfluss des Geschlechterverhältnisses auf das Auftreten von fHWI, so zeigt sich, dass vor NTx das Verhältnis zwischen Mädchen und Jungen homogen war. Eine Zunahme der fHWI war auch nach NTx bei beiden

Geschlechtern zu verzeichnen, wobei tendenziell weibliche Patienten häufiger erkrankten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern besteht nach NTx jedoch nicht. Gerade in Studien an Erwachsenen Nierentransplantatempfängern ist das weibliche Geschlecht ein eindeutiger Risikofaktor für fHWI nach NTx. Dies entspricht auch der erhöhten Inzidenz für fHWI des weiblichen Geschlechtes in der Normalpopulation und ist in der Anatomie des Urogenitaltraktes begründet (Becknell et al 2015, Ariza-Herdia et al 2013, Pelle et al 2007). Der Risikofaktor weibliches Geschlecht stellt sich in unserem Register nur dar, wenn man isoliert die Gruppe der Patienten ohne CAKUT betrachtet. Hier hatten lediglich 19% Jungen eine fHWI gegenüber 42% der Mädchen. In der Summe der erhobenen Ereignisse an fHWI wird dieser Effekt aber, wie auch anhand des Registers gezeigt, durch den großen Anteil an männlichen Patienten mit CAKUT abgeschwächt (Silva et al 2010). Auch *Esezobor* sah durch den überwiegenden Anteil von Jungen mit Harntraktanomalie und dem daraus resultierendem erhöhtem Risiko für fHWI als Ursache, Mädchen nicht wie erwartet als statistisch errechenbaren Risikofaktor definieren zu können (Esezobor et al 2012).

Weiterhin stellte sich die Frage, ob das Alter zum Zeitpunkt der NTx einen Einfluss auf das Auftreten von fHWI ausübt. Das Alter der Kinder zur Nierentransplantation lag im Median bei 9,9 Jahren (1 - 18 Jahre) und war weder in Bezug auf das Geschlecht noch hinsichtlich der Grunderkrankung verschieden. Dennoch unterschied sich das Geschlecht bezogen auf das Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der 1. fHWI. Die männlichen Patienten waren mit 4 Jahren (min 1, max 20 Jahre) signifikant jünger als die weiblichen Patienten mit im Median 13,5 Jahren (min 3, max 18 Jahre). Das deutlich jüngere Alter der männlichen Patienten muss in der Grunderkrankung CAKUT gesehen werden. Inwieweit das höhere Alter der Mädchen in einer möglichen sexuellen Aktivität begründet ist, kann nur spekulativ bleiben, da Angaben hierzu nicht erfasst wurden. Dennoch wurde in verschiedenen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen sexueller Aktivität, Adoleszenz der Mädchen und gehäuftem Auftreten von HWI gesehen und muss im Bezug auf die Altersverteilung in Betracht gezogen werden (Weir und Brien 2000, Horowitz und Cohen 2007).

5.6. Nierenfunktion

5.6.1 Nierenfunktion während der fHWI

Die Analyse der Daten zeigte einen signifikanten Anstieg des Serum- Kreatinin (SCr) während einer fHWI im Vergleich zum SCr- Wert vor Infektion, der allerdings nach Therapie wieder den Ausgangswert erreichte. Die bei Infektion beobachtete Erhöhung des SCr ist Ausdruck einer akuten Nierenparenchymschädigung mit zumindest transienter Funktionsverschlechterung des Nierentransplantates. Die sichere Erfassung febriler Harnwegsinfektionen im Rahmen der Untersuchung wird neben der Urindiagnostik durch die gleichzeitig erfaßte Erhöhung des CrP plausibel. Dass eine Inflammation des Nierenparenchyms zu einer dauerhaften Schädigung der Niere durch die Entwicklung von Nierennarben führen kann, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Mittels DMSA- Szintigrafie wurde bereits 1994 von *Smellie* in einer retrospektiven Studie an 52 Kindern gezeigt, dass Nierennarben nach fHWI entstehen können und hiervon vor allem Kinder mit VUR betroffen sind. Desweiteren konnte ein Zusammenhang zwischen einer verspäteten Diagnosestellung und verzögerten Einleitung der Antibiotikatherapie und der Entstehung von Nierenparenchymsnarben hergestellt werden (*Smellie et al 1994*). Auch *Hewitt* diagnostizierte Narben in 30 % der Fälle mittels DMSA- Szintigrafie 12 Monate nach fHWI in einer prospektiven Studie an 287 Kindern mit erster fHWI, welche bis dato keine weiteren Nierenerkrankungen aufwiesen. Dabei wurde randomisiert die Therapie der fHWI in einer Gruppe verzögert begonnen. Überraschenderweise konnte in Folge dessen kein Unterschied in der Entwicklung von Nierennarben gesehen werden (*Hewitt et al 2008*). In einer Metaanalyse von 6 Studien zu fHWI im Kindesalter wurde eine akute Schädigung des Parenchyms in bis zu 60 % der Fälle und die Entstehung von persistenten Nierenparenchymsnarben bei 10 – 40 % der Kinder beschrieben. Dabei wird deutlich betont, dass der genaue Pathomechanismus, wann und in welchem Ausmaß eine dauerhafte und nicht nur transiente Nierenschädigung eintritt, weiterhin ungeklärt ist (*Montini et al 2011*). Alle diese Studien erfolgten an Kindern mit nativen Nieren. Untersuchungen an transplantierten Patienten zur Ausprägung von Nierennarben sind gering. Eine retrospektive Studie an Erwachsenen untersuchte die Entwicklung von Nierennarben in Transplantaten in Folge von Harnwegsinfektionen (Monokultur mit 10^5 kolonienbildende Einheiten/ml Mittelstrahlurin), die frühestens 6 Monate nach NTx auftraten. Hierbei zeigten sich mittels DMSA - Szintigrafie Veränderungen des

Nierenparenchyms als Ausdruck einer stattgehabten Infektion in 75 % der Fälle. Die Hälfte dieser Patienten hatte Nierenparenchymnarben bereits in Folge einer asymptomatischen Harnwegsinfektionen (ausschließlich positive Urinkultur). Eine Verminderung der Nierenfunktion bei den Patienten mit Nierenparenchymnarben wurde dennoch nicht gesehen (Dupont et al 2007). In wieweit die als asymptomatisch bewerteten HWI tatsächlich asymptomatisch waren oder ob die Abwesenheit von Fieber und fehlende Schmerzen im Transplantat nicht Folge der Immunsuppression und der Denervierung des Nierentransplantates sind, blieb in dieser Studie offen (Chuang et al 2005). Die Entwicklung von Nierennarben nach NTx wurde in einer Studie an 30 Kindern untersucht. Dabei wurde 2 Wochen nach Transplantation und im Langzeitverlauf eine DMSA - Szintigraphie durchgeführt. Es entwickelten 69 % der Kinder Nierennarben, die einen VUR in das Transplantat und zusätzlich eine fHWI hatten. Ein VUR ohne fHWI führte nicht zu einem erhöhten Risiko für Nierennarben (Coulthard und Keir 2006). In unserem prospektiven Register wurden während einer fHWI und auch im Verlauf von einem Jahr nach Infektion keine szintigraphischen Untersuchungen erfasst. Demzufolge sind keine Angaben zu den morphologisch darstellbaren Auswirkungen der fHWI im Transplantat zu treffen. Dennoch ist anhand der deutlichen Kreatininerhöhung während der fHWI von einer akuten Parenchymschädigung der Transplantatniere auszugehen und auf Grund der Datenlage zu vermuten, dass möglicherweise bei einem Teil der Patienten Parenchymnarben entstanden sind.

5.6.2 Nierenfunktion 24 Monate nach NTx

Im Verlauf von 24 Monaten entwickelte sich in der analysierten Patientenkohorte eine signifikante Reduktion der eGFR. Ein Zusammenhang dieser Verminderung der Nierenfunktion mit dem Auftreten von Episoden einer fHWI oder Häufigkeit rezidivierender fHWI innerhalb des Beobachtungszeitraumes konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. In einer Multivarianzanalyse wurden potentielle Einflußfaktoren wie Operationen am Harntrakt, virale Infektionen, Alter zur NTx, Geschlecht, Alter zur ersten fHWI, Grunderkrankung und Episoden von Akuten Rejektionen (AR) untersucht. Lediglich für das Auftreten von AR konnte ein statistisch hoch signifikanter Einfluss auf die Reduktion der eGFR im Verlauf

gesichert werden. Auf Grund der festgelegten Intervalle der Datenerfassung kann kein zeitlicher Zusammenhang zwischen fHWI und AR hergestellt werden.

Da fHWI zu einer dauerhaften Parenchymschädigung und zu einem Nierenfunktionsverlust bis hin zum Nierenversagen führen können (Hewitt et al 2008), ist zu vermuten dass bei transplantierten Nieren, durch die Vorschädigung der NTx, der Effekt des Funktionsverlustes noch deutlicher zum tragen kommt. Dennoch können wir mit unserem prospektiven Register diese These nicht bestätigen, da Patienten mit fHWI nach NTx im Verlauf keine verschlechterte Nierenfunktion im Sinne einer Reduktion der eGFR aufwiesen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer retrospektiven Studie an 62 Kindern nach NTx, bei denen nach einem annähernd gleich langen Beobachtungszeitraum von 37 Monaten ebenfalls keine Abnahme der eGFR nach fHWI oder Rezidiven beobachtet wurde (Esezobor et al 2012). Möglicherweise wurden die Ergebnisse in der Studie von *Esezobor* durch den Einschluß asymptomatischer Bakteriurien bei ca. 1/3 der Patienten beeinflusst. Allerdings ist beschrieben, dass Bakteriurien zu einer passageren SCr- Erhöhung bei 80 % der Patienten führen können. Doch auch im Rahmen einer derartigen Studie zeigte sich keine Verminderung der eGFR über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum (Sharifian et al 1998). Ob auf Grund dieser Beobachtung ein regelmäßiges Screening des Urins mit frühzeitiger therapeutischer Intervention auch in Abwesenheit klinischer Symptome sinnvoll ist, muss diskutiert werden (Rivera-Sanchez 2010).

In unserem Register wurde zur Beurteilung der Transplantatfunktion, wie auch in den meisten Studien, der gebräuchliche Parameter eGFR herangezogen. So wurde in einer retrospektiven Studie an 172 Erwachsenen in einem vergleichsweise längeren Beobachtungsintervall von 4 Jahren nach NTx, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, eine Verminderung der eGFR in Folge einer fHWI beobachtet (Pelle et al 2007). Neben der eGFR müssen weitere Parameter, auf die fHWI einen Einfluss haben, in die Analyse einbezogen werden. Dazu gehören das Transplantatüberleben, das Mortalitätsrisiko oder die Rate akuter Rejektionen. So konnte eine Studie an 500 Erwachsenen über einem Zeitraum von im Mittel 42 Monaten zeigen, dass nach fHWI ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko unabhängig von der Transplantatfunktion besteht (Chuang et al 2005). Vor allem fHWI < 6 Monate nach NTx führen zu einem erhöhten NTx- Verlust (Dharnidarka et al 2007). Werden fHWI nicht therapiert, so treten einerseits nachweislich aufgrund von

Immunmodulation im Transplantat gehäuft akute Rejektionen auf (Pelle et al 2007, Lee 2013). Andererseits ist zu argumentieren, dass durch die im Rahmen der Therapie der akuten Rejektion erforderliche Intensivierung der Immunsuppression wiederum bakterielle Infektionen wie fHWI begünstigt werden können (Schmaldienst et al 2002). In der hier vorgelegten Analyse der Registerdaten konnte im Verlauf von 2 Jahren kein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch fHWI ermittelt werden. Ein Patient mußte aufgrund eines totalen Funktionsverlustes des Nierentransplantates infolge einer akuten Rejektion aus der Analyse ausgeschlossen werden. Dieser Patient hatte jedoch im Prä- und Posttransplantationsverlauf keine fHWI. Das Auftreten von akuten Rejektionen führte als einziger Parameter in unserem Register zu einer signifikanten Verschlechterung der GFR nach zwei Jahren. Ob diese vor einer fHWI oder in deren Folge auftraten, kann auf Grund des jeweiligen Intervalls von 3-6 Monaten im Rahmen der Datenerhebung bei fehlenden Angaben zum direkten Zeitpunkt des Ereignisses nicht beurteilt werden.

5.7 Limitationen

Dieses Register wurde zur prospektiven Erfassung von Inzidenz, Risikofaktoren und Outcome von fHWI nach Nierentransplantation im Kindesalter initiiert.

Da in Deutschland pro Jahr nur ca. 120 Kinder eine Nierentransplantation erhalten, war zum Erreichen einer repräsentativen Population die Teilnahme von 14 kindernephrologischen Zentren notwendig. Hierdurch konnte eine Zahl von 98 transplantierten Kindern erreicht werden, die prospektiv erfasst wurden. Ein Nachteil des multizentrischen Designs dieses Registers war eine uneinheitliche Diagnostik nach fHWI bezüglich der Durchführung von DMSA- Szintigrafie, regelhafter Kontrolle eines möglichen vesikoureteralen Refluxes in die Transplantatniere mittels MCS/MCU oder die Beurteilung der Blasenfunktion mittels Uroflowmetrie. So konnten keine Aussagen bezüglich Nierenparenchymnarben, das Vorliegen eines VUR in das transplantierte Organ oder zur Blasenfunktion getroffen werden. Möglicherweise hätte man hierdurch weitere Risikogruppen stratifizieren können. So hätte nach Detektion von Nierennarben mittels DMSA- Szintigrafie eine Korrelationsanalyse zur eGFR im Vergleich zu den Kindern ohne Nierenparenchymnarben erfolgen können. Auf Grund des Registerdesigns lagen uns keine Angaben zum unmittelbaren Zeitpunkt einer akuten Rejektion vor. So konnten diese nicht in zeitlichen

Zusammenhang mit den fHWI gebracht werden, auch wenn dies nach Studium der Literatur sicher sinnvoll gewesen wäre.

Auf Grund der bereits ambulant anbehandelten fHWI wurden 5 Episoden nicht in das Register eingeschlossen, da keine vollständigen Angaben zu Entzündungsparametern und Nierenfunktion vorlagen. Ebenfalls lagen uns auf Grund dieser Problematik zu 2 Patienten keine Befunde der Urinkulturen vor. Aufgrund einer geringen Rücklaufrate der Resistogramme für lediglich 50 % der Patienten war keine statistisch relevante Aussage zum Erregerspektrum der fHWI und der Resistenzlage möglich. Obwohl durch das multizentrische Register eine repräsentative Zahl an Patienten rekrutiert wurde, war die Datenlage nicht ausreichend, um den Einfluss einer antibiotischen Infektionsprophylaxe auf die Inzidenz der fHWI zu beurteilen. Hierzu sind größere Registerstudien notwendig.

Die eGFR wurde nach der Schwartz- Formel durch Messung des SCr berechnet. Es ist bekannt, dass bei beginnender Niereninsuffizienz das Kreatinin noch nicht ausreichend ansteigt um einen tatsächlichen Abfall der eGFR aufzuzeigen. Die kalkulierte eGFR erfasst nicht diesen sogenannten „Kreatinin blinden“ Bereich. Durch eine Bestimmung der eGFR anhand der Bestimmung des Cystatin C im Serum wäre möglicherweise ein Abfall der GFR nach 24 Monaten besser aufgezeigt worden. Im klinischen Alltag ist gegenwärtig diese Untersuchungsmethode wegen höherer Kosten und Wartezeiten auf den Befund von z.T. mehreren Tagen nicht durchweg etabliert.

Der Abstand zwischen erster fHWI und letzter Messung der eGFR ist heterogen. Das Auftreten der ersten fHWI weist hier eine Schwankungsbreite zwischen 1 – 23 Monaten auf, so dass bei einigen Verläufen nach fHWI noch nicht von einem Langzeitverlauf gesprochen werden kann. Auf Grund dessen ist die Fortsetzung des Registers geplant.

Aktuell wurden die ersten Daten 5 Jahre nach Nierentransplantation retrospektiv erhoben.

6 Schlussfolgerungen

Mit dieser Arbeit wurde gezeigt, dass fHWI nach NTx eine hohe Inzidenz aufweisen. Sie sind nicht nur auf den frühen Posttransplantationsverlauf begrenzt und neigen in einem hohen Maß zu Rezidiven. Der präventive Einfluss der primär zur Vermeidung von Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii* eingesetzten Infektionsprophylaxe in den ersten Monaten nach NTx scheint für die Prävention von fHWI von geringer Bedeutung zu sein. Das Erregerspektrum der fHWI unterscheidet sich deutlich von der pädiatrischen Normalpopulation mit einer Zunahme atypischer Erreger und seltener Infektionen durch *E. coli*. Dies muss bei der Wahl der Antibiotika zur Therapie von fHWI berücksichtigt werden.

Als Risikogruppen zu definieren sind: Kinder mit CAKUT, die vor NTx bereits an einer fHWI erkrankten, darunter insbesondere Jungen mit subvesikaler Obstruktion und adoleszente Mädchen. Darüber hinaus wiesen generell alle Kinder ein deutlich ansteigendes Risiko für fHWI nach NTx im Vergleich zum Zeitraum vor NTx auf. Der Grund hierfür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit in der erforderlichen immunsuppressiven Therapie zu sehen. Einen Einfluss des operativen Regimes zur NTx oder die Verwendung von Blasenkathetern auf die Inzidenz der fHWI konnte nicht ermittelt werden. Auf Grund nicht ausreichender apparativer Diagnostik ist nicht zu beurteilen, in wieweit einem möglichen VUR ins Transplantat eine Rolle als Risikofaktor für fHWI nach NTx zukommt.

Zum Zeitpunkt einer fHWI lässt sich ein signifikanter Anstieg des SCr als Ausdruck einer Schädigung des Nierenparenchyms beobachten. Diese passagere Verschlechterung der eGFR führte aber nicht zu einer langfristigen Verminderung der Transplantatfunktion 24 Monate nach NTx im Vergleich zu Kindern, die an keiner fHWI erkrankten. Eine signifikante Verminderung der eGFR zeigte lediglich die Gruppe der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine akute Rejektion des Transplantates erlitt. Das Alter zum Zeitpunkt der NTx, das Geschlecht, die Grunderkrankung oder rezidivierende fHWI zeigten keinen Einfluss auf eine Verminderung der eGFR.

Eine Fortführung des Registers zur weiteren Erfassung von Daten im Langzeitverlauf erscheint anhand der Daten sinnvoll und ist geplant.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

Aberrant F, Lichtenstein G. 2005. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *InflammBowel Dis*, 11:685–695

Afzali B, Taylor AL, Goldsmith DJA. 2005. What we CAN do about chronic allograft nephropathy: Role of immunosuppressive modulations. *Kidney int*, 68:2429–2443

Aki F, Besbas N, Ozcan O, Bakkaloglu A, Erkan I, Bakkaloglu M, Tekgul S. 2006. Renal Transplantation in Children with Augmentation Enterocystoplasty. *Transplant Proc*, 38 (2):554–555.

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber S, Morawski K, Garnick J, El-Amm J, West M, Sillix D, Chandrasekar P, Hairian A. 2006. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*, 20 (4):401–409.

Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, Jankauskiene A, Litwin M, Mir S, Morello W, Peco-Antic A, Sallay P, Sever L, Simonetti GD, Szczesniak P, Teixeira A, Vidal E, Wuehl E, Mehls O, Weber LT, Schaefer F, Montini G; ESCAPE Study Group; PREDICT Trial. 2015. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*, 174(6):783-90.

Allain-Launay E, Roussey-Kesler G, Ranchin B, Guest G, Maisin A, Novo R, André J, Cloarec S & Guyot C. 2009. Mortality in pediatric renal transplantation: a study of the French pediatric kidney database. *Pediatr Transplant*, 13 (6):725–730.

Ariza-Herdia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio F, Razonable RR. 2013. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: Role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant*, 18:195–204.

Badiee Z, Sadeghnia A, Zarean N. 2014. Suprapubic Bladder Aspiration or Urethral Catheterization: Which is More Painful in Uncircumcised Male Newborns? *Int J Prev Med*, 5(9): 1125–1130.

Becknell B, Schwaderer AL, Spencer JD, Reagan PB, McHugh KM. 2012. Impact of urinary tract infection on inpatient healthcare for congenital obstructive uropathy. *PediatrUrol*, 8 (5):470–476.

Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. 2015. The Diagnosis, Evaluation and Treatment of Acute and Recurrent Pediatric Urinary Tract Infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 13 (1):81–90.

Bilginer Y, Aki FT, Topaloglu R, Tekgul S, Demirkaya E, Düzova A, Besbas N, Ozen S, Erkan I, Bakkaloglu A, Bakkaloglu M. 2008. Renal Transplantation in Children With Lower Urinary Tract Dysfunction of Different Origin: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*, 40:85-86.

- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. 2002. Risk of renal allograft loss from recurrent Glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 11;347 (2):103-9.
- Castagnetti M, Zhapa E, Berrettini A, Ghirardo G, Murer L. 2010. Lower urinary tract symptoms (LUTS) after renal transplant in nonurologic anuric patients. *Pediatr Transplant*, 14 (7):859–862.
- Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. 2010. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*, 183 (4):1296–1302.
- Chuang P, Parikh C, Langone A. 2005. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant*, 19 (2):230–235.
- Coulthard MG, Keir MJ. 2006. Reflux nephropathy in kidney transplants, demonstrated by dimercaptosuccinic acid scanning. *Transplantation*, 82 (2):205-210.
- Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, Irwig L, Fitzgerald DA, Isaacs D, McCaskill M. 2010. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*, 340:1–12.
- Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A and Samaniego M. 2014. Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches. *Am J Transplant*, 14(2): 255–271.
- Dharnidharka VR. 2004. Post-Transplant Infections Now Exceed Acute Rejection as Cause for Hospitalization: A Report of the NAPRTCS. *Am J Transplant*, 4:384–389.
- Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abott KC. 2007. Effects of Urinary Tract Infection on Outcomes after Renal Transplantation in Children. *Clin J Am SocNephrol*, 2:100–106.
- Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. 2007. Late Recurrent Urinary Tract Infections May Produce Renal Allograft Scarring Even in the Absence of Symptoms or Vesicoureteric Reflux. *Transplantation*, 84:351-355.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. 2009. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 9 (3):527-35.
- Esezobor C, Nourse P, Gajjar P. 2012. Urinary tract infection following kidney transplantation: frequency, risk factors and graft function. *PediatrNephrol*, 27 (4):651–657.
- Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH. 2011. Urinary Tract Infection After Kidney Transplantation in Children and Adolescents. *Iran J Kidney Dis*, 5 (6):416:419.
- Feber J, Špatenka J, Seeman T, Matoušovic K, Zeman L, Dušek J, Morávek J, Janda J, Barrowman NJ, Guerra L, Leonard M. 2009. Urinary tract infections in pediatric renal transplant recipients – a two center risk factors study. *Pediatr Transplant*, 13:881-886.

- Fine RN. 2014. Growth following solid organ transplantation in childhood. *Clinics*, 69 (1):3–7.
- Flammang A, Morello R, Vergnaud M, Brouard J, Eckart P. 2017. Profile of bacterial resistance in pediatric urinary tract infections in 2014. *Arch Pediatr*, 24(3):215-224.
- Flores- Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 13 (5):269-284.
- Frei und Schober-Halstenberg. 2006. Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht 2006/2007. QuaSi-Niere.
- Graves RC, Fine RN. 2016. Kidney retransplantation in children following rejection and recurrent disease. *PediatrNephrol*, 31(12):2235-2247
- Guyot C, Nguyen JM, Cochat P, Foulard M, Bouissou F, Damme-Lombaerts R, Loirat C, Janssen F, Bensman A, Nivet H, Fischbach M, Guignard JP, Andre JL. 1996. Risk factors for chronic rejection in pediatric renal allograft recipients. *PediatrNephrol*, 10 (6):723–727.
- Haas M, Sis B, Reeve J. 2014. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*, 14:272-283.
- Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA and Hultgren SJ. 2012. Host–pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*, 36: 616–648.
- Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA , Hassan SA, Saad RK, Hedari CP, Khinkarly RW, Marwan H, Hajar FM, Bakhash M, El Karah D, Akel IS, Rajab MA., Khoury M, Dbaiibo GS. 2015. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Front Cell Infect Microbiol*, 5 (45):1-8.
- Heaphy EL, Poggio ED, Flechner SM, Goldfarb DA, Askar M, Fatica R, Srinivas TR, Schold JD. 2014. Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant. *Am J Transplant*, 14(6):1356-67.
- Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L. 2008. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to Reduce Renal Scarring. *Pediatrics*, 122 (3):486–490.
- Horowitz M, Cohen J. 2007. Review of adolescent urinary tract infection. *CurrUrol Rep*, 8 (4):319–323.
- John U, Kemper MJ. 2009. Urinary tract infections in children after renal transplantation. *PediatrNephrol*, 24:1129–1136.
- Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jakob CK. 2006. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis*, 8:140–147.

Kara E, Sakaci T, Ahbap E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, Sevinc M, Akgol C, Kayalar AO, Ucar ZA, Unsal A, Seyahi N. 2016. Posttransplant Urinary Tract Infection Rates and Graft Outcome in Kidney Transplantation for End-Stage Renal Disease Due to Reflux Nephropathy Versus Chronic Glomerulonephritis. *Transplant Proc.* 48(6):2065-71.

Kayler L, Zendejas I, Molmenti E, Chordia P, Schain D, Magliocca J. 2012. Kidney transplant ureteroneocystostomy: comparison of full-thickness vs. Lich-Gregoir techniques. *Clin Transplant*, 26 (4):372–380.

KDIGO international supplements. 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 3 (1) 2013

Koo EH. 2015. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res ClinPract*, 34:160–164.

Krishnan A, de Souza A, Konijeti R, Baskin LS. 2006. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *J Urol*, 175(4):1214-20.

Lange-Sperandio B, Dötsch J. 2013. Chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter. *MonatsschrKinderheilkd*, 161 (11):988–994.

LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, Baselski V, Rodahl D, Peterson EJ, Cornish NE. 2016. Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *ClinMicrobiol Rev*, 29(1):105-47.

Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, Legendre C, Morales JM, Naesens M, Thomusch O, Friend P. 2014. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *TransplInt*, 27 (2):129-38.

Lee J, Bang H, Dadhanian D, Hartono C, Aull M, Sattlin M, August P, Suthanthiran M, Muthukumar T. 2013. Independent Risk Factors for Urinary Tract Infection and for Subsequent Bacteremia or Acute Cellular Rejection: A Single-Center Report of 1166 Kidney Allograft Recipients. *Transplantation*, 96 (8):732–738.

Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. 2016. Acute T-Cell–Mediated Rejection. *AJKD Atlas of Renal Pathology*. 67 (5):29-30.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. 2003. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 349: 2326–2333.

Margreiter M, Györi GP, Böhmig GA, Trubel S, Mühlbacher F, Steininger R. 2013. Value of routine voiding cystourethrography after renal transplantation. *Am J Transplant*, 13(1):130-5.

McDonald SP, Craig JC. 2004. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med*, 350:2654-2662.

Mencarelli F, Marks S. 2012. Non-viral infections in children after renal transplantation. *PediatrNephrol*, 27 (9):1465–1476.

- Mochon M, Kaiser BA, Dunn S. 1992. Urinary tract infections in children with posterior urethral valves after kidney transplantation. *J Urol*, 148:1874–1876.
- Montini G, Tullus K, Hewitt I. 2011. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med*, 365:239–250.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. 2014. NAPRTCS 2014 Annual Transplant Report.
- Novotny MJ. 2001. Laparoscopic live donor nephrectomy. *UrolClin North Am*, 28 (1):127–135.
- Offner G. 1999. Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int*, 55 (4):1509–1517.
- Offner G, Toenshoff B, Höcker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, Fehrenbach H, Fischer W, Foulard M, Hoppe B, Hoyer PF, Jungraithmayr TC, Klaus G, Latta K, Leichter H, Mihatsch MJ, Misselwitz J, Montoya C, Müller-Wiefel DE, Neuhaus TJ, Pape L, Querfeld U, Plank C, Schwarke D, Wygoda S, Zimmerhackl LB. 2008. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolatemofetil, and steroids. *Transplantation*, 86 (9):1241–1248.
- Parapiboon W, Ingsathit A, Jirasiritham S, Sumethkul V. 2012. High Incidence of Bacteriuria in Early Post-Kidney Transplantation; Results From a Randomized Controlled Study. *Transplant Proc*, 44:734-736.
- Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A. 2007. Acute Pyelonephritis Represents a Risk Factor Impairing Long-Term Kidney Graft Function. *Am J Transplant*, 7 (4):899–907.
- Pourmand G, Pourmand M, Ebrahimi R, Saraji R, Moosavi S, Saboury B. 2006. Posttransplant Infectious Complications: A Prospective Study on 142 Kidney Allograft Recipients. *Urol J*, 3 (1):23–31.
- Prakash J, Ghosh B, Singh S, Soni A, Rathore SS. 2012. Causes of death in renal transplant recipients with functioning allograft. *Indian J Nephrol*, 22:264–268.
- Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. 2012. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review. *J Transplant*, 2012:193724.
- Ragnarsdottir B, Lutay N, Gronberg-Hernandez J, Koves B, Svanborg C. 2011. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol*. 8:449–468.
- Ramage IJ, Chapman JP, Hollman AS, Elabassi M, McColl JH, Beattie TJ. 1999. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. *J Pediatr*, 135 (6):765–767.
- Ranchin B, Chapuis F, Canterino I, Hadj-Aissa A, Said M, Parchoux B, Dubourg L, Pouillaude J, Floret D, Martin X, Cochat P. 2000. Vesicoureteral Reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant*, 15 (11):1852–1858.

- Rees L, Shroff R, Hutchinson C, Fernando ON, Trompeter RS. 2007. Long-term outcome of paediatric renal transplantation: follow-up of 300 children from 1973 to 2000. *Nephron ClinPract*, 105 (2):68–76.
- Rivera-Sanchez R. 2010. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. *BMC Infect dis*, 10:245-251.
- Sager C, Burek C, Durán V, Corbetta J, Weller S, Paz E, López J. 2011. Outcome of renal transplant in patients with abnormal urinary tract. *PediatrSurgInt*, 27 (4):423–430.
- Schild RS. 2009. BMP4-Mutationsanalyse in einer unselektierten Kohorte von 234 Kindern mit kongenitalen Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT). Dissertationsschrift.
- Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. 2002. Urinary tract infections after renal transplantation. *CurrOpinUrol*, 12:125-130.
- Seifert Ilja. 2013. Charakterisierung einer operativen Lernkurve der Nierentransplantation an einem Ausbildungszentrum. Dissertationsschrift.
- Sharifian M, Rees L, Trompeter RS. 1998. High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant*, 13 (2):432-435.
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. 2008. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect dis*, 27:302–308.
- Silva A, Rodig N, Passerotti C, Recabal P, Borer J, Retik A & Nguyen H. 2010. Risk Factors for Urinary Tract Infection After Renal Transplantation and its Impact on Graft Function in Children and Young Adults. *J Urol*, 184 (4):1462–1467.
- Silva C, Alfonso N, Macário F, Alves R, Mota A. 2013. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*, 45:1092–1095.
- Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. 1994. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ*, 308:1193-1196.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, Mengel M, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ. 2007. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*, 7(3):518.
- Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. 2010. Risk Factors for Urinary Tract Infections During the First Year After Kidney Transplantation. *Transplant proc*, 42:280-281.
- Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B et al. 2001. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *Transplantation*, 71:638-44.

Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. 2015. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *TransplInt*, 28 (1):10–21.

Van Arendonk KJ, Boyarsky BJ, Orandi BJ, James NT, Smith JM, Colombani PM, Segev DL. 2014. National Trends Over 25 Years in Pediatric Kidney Transplant Outcomes. *Pediatrics*, 133 (4):594–601.

Van Danilo L, Vogelzang JL, Stralen KJ, Jager KJ, Groothoff JW. 2016. Infection-related hospitalizations over 30 years of follow-up in patients starting renal replacement therapy at pediatric age. *PediatrNephrol*, 31 (31):315–323.

Van Heurn, E, de Vries EE. 2009. Kidney transplantation and donation in children. *PediatrSurgInt*, 25 (5):385–393.

Van Howe RS. 2005. Effect of confounding in the association between circumcision status and urinary tract infection. *J Infect*, 51 (1):59–68.

Warady B, Chadha V. 2007. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *PediatrNephrol*, 12 (22):1999–2009.

Weir M and Brien J. 2000. Adolescent urinary tract infections. *Adolesc Med*, 11 (2):293–313.

Wilson C, Bhatti A, Rix D & Manas D. 2013. Routine ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 17 (6).

Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, Schor J, Bank D, Shaw KN, Kuppermann N. 2005. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*, 116:644-648.

8 Anhang

8.1 Datenerfassungsbögen

Bitte verschicken an: Dr. Ulrike John, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Kochstr.2 07745 JENA
Fax: 03641/ 633750 / Phone: 03641/ 938351 / Mail: ulrike.john@med.uni-jena.de

Prospektive Multicenter-Register Harnwegsinfektionen nach NTx Version Dezember 2006

1. Basiserhebung vor NTX (zur NTX Anmeldung)

Zentrum: _____ Patient Initialen: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m ☐ w ☐

1. Grunderkrankung (genaue indiv. Diagnose)

.....
.....

Entwicklungsverzögerung/Retardierung ☐
PD ☐ HD ☐ preempt. NTX ☐

FHWI vor NTX ja ☐ nein ☐
antibiot. Prophylaxe ja ☐ nein ☐

2. Diagnostik vor NTx (NTx Anmeldung)

SONOGRAPHE: pathologisches Parenchym ja ☐ nein ☐
Hydronephrose ja ☐ nein ☐
Megaureter ja ☐ nein ☐
Harnblase: Restharn ja ☐ml nein ☐
Wandverdickung ja ☐mm nein ☐

Nicht durchgeführt ☐
MCU: Datum: nicht durchgeführt ☐

VUR ja ☐ Grad:/..... re/li

Urethra normal ja ☐ nein ☐ (Klappe, Striktor)

UROFLOWMETRIE (KOPIE) (bei Kindern > 5 Jahre) Datum: Nicht durchgeführt ☐

Uroflow normal ☐ Uroflow pathologisch ☐ Detrusor Sphinkter Dysnergie ☐
Lazy bladder ☐

MIKTIONSPROTOKOLL (KOPIE T0) (liegt vor sofern Restdiurese) ja ☐ nein ☐

URODYNAMIK (KOPIE) Datum: Nicht durchgeführt ☐

3. Operationen am Harntrakt vor NTx

Nein ☐ Ja ☐

Welche:

.....

Nephrektomie Eigenniere ja ☐ (einseitig/bds.) nein ☐

Datum: Ansprechpartner/in: Unterschrift:

Bitte verschicken an: Dr. Ulrike John, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Kochstr.2 07745 JENA
 Fax: 03641/ 633750 / Phone: 03641/ 938351/ Mail: ulrike.john@med.uni-jena.de

II. Nierentransplantation

NTx

Zentrum: _____ Patient Initialen: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m ☐ w ☐

Datum der Tx: _____ Körperlänge: _____ cm Gewicht: _____ kg

Ersttransplantation: ja ☐ nein ☐ (Anzahl: _____)

HLA MM A B DR

Immunsuppression (Tagesdosis in mg): CSA Steroide MMF

andere:

Antihypertensiva: Nein ☐ Ja ☐ Medikament & Dosis:

.....

.....

HWI Prophylaxe ja ☐ welche: nein ☐

OP – Technik der Ureterimplantation:

anti-refluxiv ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

OP-Technik Lich Gregoir ☐ Andere ☐ bitte nennen:

Ureterschiene ☐ Katheter: transurethral ☐ suprapubisch ☐ Dauer: _____ Tage

Primärfunktion: ja ☐ nein ☐

Datum: Ansprechpartner/in: Unterschrift:

Bitte verschicken an: Dr. Ulrike John, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Kochstr.2 07745 JENA
 Fax: 03641/ 633750 / Phone: 03641/ 938351 / Mail: ulrike.john@med.uni-jena.de

III. Follow up nach NTX 1/4

1 Monat bzw. Entlassung

Zentrum: _____ Patient Initialen: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m ☐ w ☐

Datum: _____ Aktuelle Körperlänge: _____ cm Gewicht: _____ kg Blutdruck: _____ / _____ mmHg

Aktuelles Serum-Kreatinin _____ (Einheit)

Immunsuppression (Tagesdosis in mg): CSA _____ Steroide _____ MMF _____

andere: _____

Antihypertensiva: Nein ☐ Ja ☐ Medikament & Dosis: _____

Antibiotische Prophylaxe: ja/ nein

Welche: _____

Operationen am Harntrakt nach NTX: Nein ☐ Ja ☐

Eigenniere ☐ Transplantatnieren ☐ Blase/ Neoblase ☐

Komplikationen Abstoßungsreaktion ja ☐ nein ☐ Nierenbiopsie ja ☐ nein ☐

Steroidpuls ja ☐ nein ☐ Umstellung Immunsuppression ja ☐ nein ☐

Dosisänderung: _____

Andere Komplikationen: Nein ☐ Ja ☐ (welche, Infektionen / CMV, EBV, Pneumonie, PTLD)

SONO: Tx-NIERE: normal ☐ pathologisch ☐ Nicht durchgeführt ☐

HARNBLASE: Restharn ja ☐ml nein ☐ Wandverdickung ja ☐ mm nein ☐

Febrile HWI NEIN ☐ (Danke für die Mitarbeit!)

Febrile HWI JA ☐

Datum: _____ Keim: _____ Antibiotogramm (Kopie bitte beifügen)

MSU ☐ K-Urin/BP ☐

Therapie: oral ☐ i.v. ☐ Medikament (e): _____

Labor: CrP (max): _____ (Einheit)

Kreatinin vor: _____ während fHWI (max): _____ Kreatinin nach fHWI (Nadir): _____

Sonobefund: Normalbefund ☐ Schwellung ☐ Dilatation ☐ Perfusionsausfall (T- Niere, Eigennieren) ☐

MCU: nein ☐ ja ☐ Datum: _____

VUR nein ☐ ja ☐ ins Transplantat ☐ in Eigennieren ☐

Antibiotische Prophylaxe eingeleitet/umgestellt nach fHWI nein ☐ ja ☐ umgestellt ☐

Medikament & Dosis: _____

Datum: _____ Ansprechpartner/in: _____ Unterschrift: _____

Bitte verschicken an: Dr. Ulrike John, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Kochstr.2 07745 JENA
 Fax: 03641/ 633750 / Phone: 03641/ 938351 / Mail: ulrike.john@med.uni-jena.de

III. Follow up nach NTX 2/4

6 Monate

Zentrum: _____ Patient Initialen: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m ☐ w ☐

Datum: _____ Aktuelle Körperlänge: _____ cm Gewicht: _____ kg Blutdruck: _____/_____ mmHg

Aktuelles Serum-Kreatinin _____ (Einheit)

Immunsuppression (Tagesdosis in mg): CSA _____ Steroide _____ MMF _____

andere: _____

Antihypertensiva: Nein ☐ Ja ☐ Medikament & Dosis: _____

Antibiotische Prophylaxe: ja/ nein

Welche: _____

SONO: Tx-NIERE: normal ☐ pathologisch ☐ _____ Nicht durchgeführt ☐

HARNBLASE: Restharn ja ☐ml nein ☐ Wandverdickung ja ☐ mm nein ☐

Operationen am Harntrakt nach NTX: Nein ☐ Ja ☐

Eigenniere ☐ Transplantatnieren ☐ Blase/ Neoblase ☐

Komplikationen Abstossungsreaktion ja ☐ nein ☐ Nierenbiopsie ja ☐ nein ☐

Steroidpuls ja ☐ nein ☐ Umstellung Immunsuppression ja ☐ nein ☐

Dosisänderung: _____

Andere Komplikationen: Nein ☐ Ja ☐ (welche, Infektionen / CMV, EBV, Pneumonie, PTLD)

Febrile HWI NEIN ☐ (Danke für die Mitarbeit!)

Febrile HWI JA ☐

Datum: _____ Keim: _____ Antibiotogramm (Kopie bitte beifügen)

MSU ☐ K-Urin/BP ☐

Therapie: oral ☐ i.v. ☐ Medikament (e) _____

Labor: CrP (max) _____ (Einheit)

Kreatinin vor: _____ während fHWI (max) _____ Kreatinin nach fHWI (Nadir) _____

Sonobefund: Normalbefund ☐ Schwellung ☐ Dilatation ☐ Perfusionsausfall (T- Niere, Eigennieren) ☐

MCU: nein ☐ ja ☐ Datum: _____

VUR nein ☐ ja ☐ ins Transplantat ☐ in Eigennieren ☐

Antibiotische Prophylaxe eingeleitet/umgestellt nach fHWI nein ☐ ja ☐

Medikament & Dosis: _____

Datum: _____ Ansprechpartner/in: _____ Unterschrift: _____

Bitte verschicken an: Dr. Ulrike John, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Kochstr.2 07745 JENA
 Fax: 03641/ 633750 / Phone: 03641/ 938351 / Mail: ulrike.john@med.uni-jena.de

II. Follow up nach NTX 3/4

12 Monate

Zentrum: _____ Patient Initialen: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m ☐ w ☐

Datum: _____ Aktuelle Körperlänge: _____ cm Gewicht: _____ kg Blutdruck: _____/_____ mmHg

Aktuelles Serum-Kreatinin _____ (Einheit)

Immunsuppression (Tagesdosis in mg): CSA _____ Steroide _____ MMF _____

andere: _____

Antihypertensiva: Nein ☐ Ja ☐ Medikament & Dosis: _____

24h-RR Messung (Kopie): ja ☐ nein ☐

Antibiotische Prophylaxe: ja ☐/nein ☐

Welche: _____

SONO: Tx-NIERE: normal ☐ pathologisch ☐ _____ Nicht durchgeführt ☐

HARNBLASE: Restharn ja ☐ml nein ☐ Wandverdickung ja ☐ mm nein ☐

UROFLOW (KOPIE): ja ☐ nein ☐ MIKTIONS FRAGEBOGEN T 12 (KOPIE) ☐

Operationen am Harntrakt nach NTX: Nein ☐ Ja ☐

Eigenniere ☐ Transplantatnieren ☐ Blase/ Neoblase ☐

Komplikationen Abstoßungsreaktion ja ☐ nein ☐ Nierenbiopsie ja ☐ nein ☐

Steroidpuls ja ☐ nein ☐ Umstellung Immunsuppression ja ☐ nein ☐

Dosisänderung: _____

Andere Komplikationen: Nein ☐ Ja ☐ (welche, Infektionen / CMV, EBV, Pneumonie, PTLD)

Febrile HWI NEIN ☐ O (Danke für die Mitarbeit!)

Febrile HWI JA ☐ O

Datum: _____ Keim: _____ Antibiotogramm (Kopie bitte beifügen)

MSU ☐ K-Urin/BP ☐

Therapie: oral ☐ i.v. ☐ Medikament (e): _____

Labor: CrP (max) _____ (Einheit)

Kreatinin vor _____ während fHWI (max) _____ Kreatinin nach fHWI (Nadir) _____

Sonobefund: Normalbefund ☐ Schwellung ☐ Dilatation ☐ Perfusionsausfall (T- Niere, Eigennieren) ☐

MCU: nein ☐ ja ☐ Datum: _____

VUR nein ☐ ja ☐ ins Transplantat ☐ in Eigennieren ☐

Antibiotische Prophylaxe eingeleitet/umgestellt nach fHWI nein ☐ ja ☐

Medikament & Dosis: _____

Datum: _____ Ansprechpartner/in: _____ Unterschrift: _____

Bitte verschicken an: Dr. Ulrike John, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Kochstr.2 07745 JENA
 Fax: 03641/ 633750 / Phone: 03641/ 938351/ Mail: ulrike.john@med.uni-jena.de

III. Follow up nach NTX 4/4

24 Monate

Zentrum: _____ Patient Initialen: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m ☐ w ☐

Datum: _____ Aktuelle Körperlänge: _____ cm Gewicht: _____ kg Blutdruck: _____/_____ mmHg

Aktuelles Serum-Kreatinin _____ (Einheit)

Immunsuppression (Tagesdosis in mg): CSA _____ Steroide _____ MMF _____

andere: _____

Antihypertensiva: Nein ☐ Ja ☐ Medikament & Dosis: _____

Antibiotische Prophylaxe: ja/ nein

Welche: _____

24h-RR Messung (KOPIE): ja ☐ nein ☐

SONO: Tx-NIERE: normal ☐ pathologisch ☐ _____ Nicht durchgeführt ☐

HARNBLASE: Restharn ja ☐ml nein ☐ Wandverdickung ja ☐ mm nein ☐

Operationen am Harntrakt nach NTX: Nein ☐ Ja ☐

Eigenniere ☐ Transplantatnieren ☐ Blase/ Neoblase ☐

Komplikationen Abstossungsreaktion ja ☐ nein ☐ Nierenbiopsie ja ☐ nein ☐

Steroidpuls ja ☐ nein ☐ Umstellung Immunsuppression ja ☐ nein ☐

Dosisänderung: _____

Andere Komplikationen: Nein ☐ Ja ☐ (welche, Infektionen / CMV, EBV, Pneumonie, PTLD)

Febrile HWI NEIN ☐ (Danke für die Mitarbeit!)

Febrile HWI JA ☐

Datum: _____ Keim: _____ Antibiotogramm (Kopie bitte beifügen)

MSU ☐ K-Urin/BP ☐

Therapie: oral ☐ i.v. ☐ Medikament (e): _____

Labor: CrP (max): _____ (Einheit)

Kreatinin vor: _____ während fHWI (max): _____ Kreatinin nach fHWI (Nadir): _____

Sonobefund: Normalbefund ☐ Schwellung ☐ Dilatation ☐ Perfusionsausfall (T- Niere, Eigennieren) ☐

MCU: nein ☐ ja ☐ Datum: _____

VUR nein ☐ ja ☐ ins Transplantat ☐ in Eigennieren ☐

Antibiotische Prophylaxe eingeleitet/umgestellt nach fHWI nein ☐ ja ☐

Medikament & Dosis: _____

Datum: _____ Ansprechpartner/in: _____ Unterschrift: _____

8.2 Danksagung

Es ist mir sehr wichtig, mich an dieser Stelle bei den Menschen zu bedanken, ohne deren Unterstützung die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders gilt dabei mein Dank *Frau PD Dr. med. habil. U. John*. Ihr Engagement und ihre Begeisterungsfähigkeit für die pädiatrische Nephrologie haben mein Interesse an diesem Fachgebiet geweckt und sind mir ein Vorbild für meine tägliche Arbeit. Nicht nur während des Entstehungsprozesses dieser Dissertation stand sie mir stets unterstützend zur Seite. Ich danke ihr, ebenso wie *Herrn Prof. M. J. Kemper* (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Hamburg) für die Überlassung dieses Themas und die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und Gedanken im Publikations- und Promotionsprozess.

Ganz herzlich danke ich *Frau Dr. Anja Lemke* (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Hamburg), die gerade mit Blick auf die Publikation durch ihre Erfahrung und ihre Empfehlungen entscheidend mitgewirkt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei *Dr. rer. nat. Thomas Lehman* (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation) für die Beratung in statistischen Fragestellungen.

Ohne die Unterstützung durch die Gesellschaft Pädiatrische Nephrologie und den an diesem Register mitwirkenden Zentren wären die Publikation und Dissertation nicht möglich gewesen. Vielen Dank.

Vor allem aber möchte ich mich auch bei den teilnehmenden Patienten und ihren Familien bedanken.

Nicht zuletzt Danke ich meiner Familie, ganz besonders meinem Mann *Christian Weigel* und meinen Kindern *Jonathan* und *Anna Lisbeth*. Danke für eure Geduld, euer Verständnis und eure Kraft, die ihr mir gegeben habt.

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- PD Dr. med Ulrike John,
- Prof. Dr. med Markus J. Kemper
- Dr. med. Anja Lemke,
- Dr. rer. nat. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

(Friederike Weigel)